

医療現場における 薬物相互作用 へのかかわり方ガイド

編集 | 日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会

How to Manage Drug Interactions
in Clinical Settings



一般社団法人 **日本医療薬学会**

Japanese Society of Pharmaceutical
Health Care and Sciences

医療現場における
薬物相互作用
へのかかわり方ガイド

編集：一般社団法人 日本医療薬学会 / 医療薬学学術第一小委員会

「医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド」について

医薬品開発過程における薬物相互作用の検討方法および情報提供に関して、欧米との調和を図りながら日本でも改訂作業が進められ、2018年7月に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」として厚生労働省から発出された。これは、主に薬物代謝酵素や薬物トランスポーターを介する相互作用を *in vitro* 試験で検出し、モデル解析等に基づき必要に応じて臨床薬物相互作用試験を実施し、それらの結果を添付文書に反映させるまでの流れについて、最新の科学的知見を基盤として詳述したものである。今後、医薬品開発時にこの新ガイドラインに沿って相互作用が検討され、添付文書で注意喚起される例が増えてくるものと予想される。このような状況を踏まえ、日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会では、医療現場において薬物相互作用をどのように評価しマネジメントに取り組むか、また、薬物相互作用に関連する問題点をどのように抽出し研究を進めるか、などに関するガイドを作成した。本ガイドは、以下の3編の総説の内容に基づいている。

1. 大野能之[†]，樋坂章博[†]，岩本卓也，木村丈司，百 賢二，米澤 淳，伊藤清美：医療現場における薬物相互作用へのかかわり方（1）新しいガイドラインと医療現場でのマネジメント。医療薬学 44（11）：537-545（2018）（[†]同等に貢献，以下同）
2. 木村丈司[†]，岩本卓也[†]，大野能之，樋坂章博，百 賢二，米澤 淳，伊藤清美：医療現場における薬物相互作用へのかかわり方（2）対応事例・問題点に関するこれまでの報告と特別な背景をもつ患者における薬物相互作用の考え方。医療薬学 44（11）：546-558（2018）
3. 百 賢二[†]，米澤 淳[†]，岩本卓也，大野能之，木村丈司，樋坂章博，伊藤清美：医療現場における薬物相互作用へのかかわり方（3）実験研究および調査研究事例。医療薬学 44（11）：559-567（2018）

本ガイドは、医療現場における薬物相互作用のかかわり方に関する23のクエスチョン（Q）と解説で構成されている。どこからも読み始められるようになっているため、医療現場で実際に検討が必要となった内容や、興味のある内容について適宜、本ガイドの各クエスチョンの解説を活用頂きたい。一方で、薬物相互作用に関して系統的に学びたい場合は最初から順番に読んでいくことも有用であろう。より深く学びたい場合には上記の総説やその引用文献を参照いただきたい。また、最後に学術第一小委員会の樋坂委員より「薬物相互作用の研究はどこに向かうのか？」の寄稿を掲載した。こちらも、薬物相互作用に関する基礎と臨床を繋げる研究の方向性について示唆に富む内容であり、是非ご一読願いたい。

一般社団法人 日本医療薬学会
医療薬学学術第一小委員会

委員長

伊藤 清美 武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室

副委員長

大野 能之 東京大学医学部附属病院薬剤部

委員 (五十音順)

岩本 卓也 三重大学医学部附属病院薬剤部

木村 丈司 神戸大学医学部附属病院薬剤部

樋坂 章博 千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室

百 賢二 昭和大学統括薬剤部／昭和大学薬学部病院薬剤学講座

米澤 淳 京都大学医学部附属病院薬剤部

Contents

クエスチョンと解説

1. 薬物相互作用の種類にはどのようなものがあるか？ 1
2. CYP の阻害による薬物動態変化の程度をどのように評価するか？ 5
3. CYP の誘導による薬物動態変化の程度をどのように評価するか？ 10
4. 代謝酵素以外の薬物相互作用は臨床上問題となり得るか？ 13
5. 薬物相互作用の臨床的重要性をどのように考えるか？ 15
6. 薬物相互作用の回避とマネジメントをどのように考えるか？ 18
7. 臨床現場における薬剤師による薬物相互作用のマネジメントについて、
どのような領域で報告があるか？ 20
8. 臨床現場で薬物相互作用をマネジメントする上で、医薬品情報システムの活用は有用か？
また、薬物相互作用を検索するためのデータベースとしてどのようなものがあるか？ 25
9. 薬物相互作用を検出するために医薬品情報システムを活用する上での問題点は？ 27
10. 薬剤師による薬物相互作用マネジメントの遵守率に影響を与える要因には
どのようなものがあるか？また、薬物相互作用への介入時に注意すべき点は何か？ 29
11. 特別な背景をもつ患者の薬物相互作用をどのように考えるか？ 31
12. 薬物相互作用に関して、注意すべきゲノム変異は？ 33
13. 薬物相互作用に関して、腎機能低下者に注意すべき点は？ 37
14. 薬物相互作用に関して、肝機能低下者に注意すべき点は？ 40
15. 薬物相互作用に関して、高齢者に注意すべき点は？ 43
16. 薬物相互作用に関して、妊婦・授乳婦に注意すべき点は？ 46
17. 臨床で起こる薬物相互作用が、添付文書等の記載と合わない場合、
どのように考慮すべきか？ 49
18. 薬物相互作用に関して、注意すべき飲料は？ 51
19. 有害事象自発報告システムにおける報告バイアスとは？ 53
20. 症例報告を行う際のポイントは？ 55
21. 診療録を用いた観察研究を行う際に注意すべきポイントは？ 57
22. 研究のための医療ビッグデータはどのように入手するか？ 59
23. 薬物相互作用の調査研究に用いることが可能なデータの種類と特徴は？ 60

寄稿

- 薬物相互作用の研究はどこに向かうのか？ 64
樋坂 章博〈千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室〉

01

薬物相互作用の種類には どのようなものがあるか？

POINT

- 薬物相互作用の発現機序には、薬物動態学 (pharmacokinetics) 的相互作用と薬力学 (pharmacodynamics) 的相互作用がある。
- 薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現 (中毒) や効果の減弱が起こることを言う。
- 薬物動態学的相互作用の多くが薬物代謝の阻害あるいは誘導を介するもので、薬物相互作用全体の約 40% を占めることが報告されており、その多くが CYP を介した機序である。薬物動態学的相互作用には、トランスポーターを介した相互作用など他の機構によるものの報告も増えている。

薬物相互作用の種類

薬物相互作用の発現機序には、薬物動態学 (pharmacokinetics) 的相互作用と薬力学 (pharmacodynamics) 的相互作用がある。なお薬物間相互作用と呼ばれることも多いが、薬物と飲食物との間の相互作用も知られるので、ここでは用語を薬物相互作用に統一する。薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現 (中毒) や効果の減弱が起こる。代表的なものには、肝臓における薬物代謝酵素活性の阻害などがある。薬物動態学的相互作用の多くが薬物代謝の阻害あるいは誘導を介するもので薬物相互作用全体の約 40% を占めることが報告されており、その多くが CYP を介した機序である¹⁾。その他の重要な薬物動態学的相互作用として、トランスポーターを介した相互作用、吸収過程における物理化学的要因による相互作用などが挙げられる。薬力学的相互作用は、薬物の体内動態 (血中濃度) には変化はないが、受容体などの作用部位での相互作用や同様の薬効の重複などによって、効果の増強や減弱が起こる場合である。

なお 2018 年 7 月に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」が公表された。このガイドラインは、特に薬物動態学的相互作用について、新薬開発時に相互作用の可能性を見落とさず、また見いだした場合は、情報を医薬品添付文書により適切に伝達するためのものであるが、薬物相互作用の機序や情報の考え方の理解をより深めるためにも活用可能である。逆に本ガイドはこのガイドラインの内容を踏まえて医療現場向けに解説している部分もある²⁾。

薬物代謝過程における相互作用

薬物の代謝は 2 つの相に大別され、第 I 相は水酸基が付加するなどの酸化反応、第 II 相は水酸基やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応であり、第 I 相反応の多くは、シトクロム P450 (CYP) と呼ばれる酸化還元酵素群によって触媒される。第 II 相反応にはグルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合などを触媒する種々の抱合酵素が関係する。

第 I 相反応の主力を担う CYP 分子種の中で、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2 の 5 分

子種がCYPによる薬物代謝の90%以上を占めている。相互作用ガイドラインでは、これらに加えてCYP2B6, CYP2C8を主要な分子種としている。なおCYP3Aには3A4と3A5があるが、この2つの酵素の基質認識性は類似するためまとめて扱われることが多く、以下ではその趣旨でCYP3Aと記述する。

CYP3Aはヒトにおける最も主要なCYPであり、CYPにより代謝される薬物のうち約50%に関係する³⁾。なお、CYPの量は人によって大きな個人差があり、これが薬剤の効果に加えて相互作用の程度が人によって大きく異なる1つの原因となっている。CYP3Aは肝臓だけでなく小腸にも発現しており、薬物経口吸収時の初回通過効果で大きな役割を果たしている。なお、薬物代謝に寄与するCYPは小腸では実質的にCYP3Aのみと考えて良い。

CYPの阻害薬を併用することで一般に基質薬の代謝が抑制されて血中濃度（実際に評価されるのは一般に血清中あるいは血漿中濃度）が上昇し、副作用の発現のリスクが高まる。一方、CYPの誘導によって引き起こされる相互作用では、誘導薬の投与によりCYP等の一群の蛋白質の発現が誘導され、酵素量が増加して基質薬の代謝消失が亢進される結果、薬物血中濃度が低下して一般に薬理効果が減弱する。

CYPの阻害は、不可逆阻害と可逆阻害に大別される。不可逆阻害は一般に基質が酵素に強固に結合して起こり、なかでも阻害薬自身が代謝を受けることで結合して起きる阻害はmechanism-based inhibition(MBI)と呼ばれる。このタイプの阻害はin vitro実験で阻害がインキュベーション時間に依存して強くなるので、time dependent inhibition(TDI)とも呼ばれる。以前には自殺阻害(suicide inhibition)と呼ばれたことがあったが、最近この言い方はあまりされない。一般にMBIの阻害は強力であることが多く、また阻害が最大効果に達するまで、あるいは消失するまでに、それぞれ数日を要することがある。CYP3Aの阻害薬の中では、リトナビル、マクロライド系抗生物質、およびベラパミル等による阻害はMBIである。グレープフルーツおよびそのジュースは食物でありながらCYP3Aを不可逆的に阻害するが、小腸のCYP3Aを選択的に阻害し、肝臓での阻害は比較的弱いことが知られている。そのために、カルシウム拮抗薬であるフェロジピンをグレープフルーツジュースと併用すると、経口投与時には小腸での代謝が阻害され血中濃度は上昇するが、静脈内投与時には影響が少ない。

阻害薬が代謝酵素を修飾せず、したがって阻害薬濃度が低下すると代謝活性も回復する阻害形式を可逆阻害と呼び、速度論的には競合阻害、非競合阻害とその混合型に分類される。基質認識部位を共有する基質間では一般に競合阻害を引き起こすが、競合阻害は、認識部位に親和性を有するだけで代謝反応の基質とならない薬が起こすこともある。例えば、シメチジンやアゾール系抗真菌薬のように、イミダゾール環やトリアゾール環など含窒素複素環を有する薬物は、CYP中のヘム鉄に親和性が高いため可逆阻害を起こす。なお、特定のCYP分子種により良く代謝を受ける基質薬でも、臨床用量では阻害定数に比べて血中濃度は十分に低いので、そのCYP分子種を阻害しない場合が多く、代謝の寄与の程度と阻害の程度は別に考える必要がある。特に、基質薬どうしを一般の用量で併用しても、多くの場合、薬物相互作用は認められない。この考え方は3剤以上の相互作用を考えるときにも重要である。つまり、基質薬と基質薬の組み合わせは考慮せず、常に基質薬と阻害薬の組み合わせで相互作用を考えるのが基本となる。

第Ⅱ相代謝に起因する薬物相互作用にはグルクロン酸抱合酵素の阻害によるものなどが知られるが、一般には頻度が少なく定量的な予測もCYPに比べると困難である。グルクロン酸抱合酵素は複数の分子種が腸管、肝臓、腎臓などに発現する。第Ⅰ相代謝と第Ⅱ相代謝が連続しておこる場合は、一般には第Ⅰ相代謝で薬理活性を消失するので、相互作用の管理としては第Ⅰ相代謝のみを考えることで良い。

CYPによる相互作用は、CYP3Aの場合には小腸と肝臓で、他の分子種では肝臓で起こっており、特にCYP3Aによる代謝の速い基質薬では小腸の寄与が無視できない。このことはCYP3Aの寄与率、阻害率の定義を理論的に難しくしているが、臨床的に必要とされる精度からはあまり問題にはならない。

トランスポーターを介した相互作用

薬物トランスポーターとは、各臓器細胞の生体膜上に発現する多数回膜貫通タンパク質であり、生体膜を介した薬物選択的な促進拡散あるいは能動的な取り込み・排出輸送を担うタンパク質群の総称である。薬物トランスポーターの役割としては、①小腸に発現し吸収を制御したり、肝臓や腎臓に発現し薬物の各臓器からの消失を制御することで、薬物の血中濃度を制御する役割と、②脳や胎児など、重要な器官や部位などを守るために物質の移行を制限する種々の関門組織（血液脳関門、血液胎盤関門など）に発現し、局所の薬物濃度を制御する役割に大別される。前者の場合、薬物トランスポーターの機能が薬物相互作用によって変動すると全身クリアランスが変化するので血中濃度が変動するが、後者の場合、局所は体内全体と比べて小さいことが多いので血中濃度は変化しないことがある。しかし、局所では大きな薬物濃度の変化を生じている可能性があるので注意が必要である。なお小腸や腎臓の上皮細胞を透過するには、管腔側（頂端膜と呼ぶ）と血管側（基底膜と呼ぶ）の細胞膜に発現する2種のトランスポーターによる輸送が一般に必要である。同様に肝臓の場合にも、一般に基底膜と毛細胆管膜に発現する2種のトランスポーターが薬物の肝消失に関わっている。したがって薬物相互作用はどちらのトランスポーターの阻害でも起こりうる。

トランスポーターによる相互作用の代表的な例として、複数のスタチンは有機アニオントランスポーター（OATP1B1および1B3）によって肝臓に取り込まれるため、シクロスポリンなどその阻害薬を併用するとスタチンの血中濃度が上昇することが知られる⁴⁾。したがって、CYPではほとんど代謝を受けないスタチンでも、シクロスポリンとの併用がOATPを介した相互作用の点から添付文書で注意喚起されているものがある。

吸収過程における相互作用

吸収過程における重要な相互作用としては、上述の小腸壁のトランスポーターを介する相互作用の他、消化管内pHの変化、吸着およびキレート形成による相互作用などがある。例えば分子標的治療剤のゲフィチニブ、エルロチニブ、ニロチニブは胃内pHを上昇させるプロトンポンプ阻害薬などとの併用で吸収が低下することが知られている。また、消化管内において難溶性のキレートを形成するために吸収が低下する薬物も少なくない。たとえば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムやマグネシウムなどの金属カチオンを含む制酸薬と同時併用すると、キレートを形成し吸収が低下することが知られている。

【参考文献】

- 1) 千葉寛, チトクローム p450 を介した薬物間相互作用. *ファルマシア* 1995, **31**, 992-996.
- 2) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について (薬生薬審発 0723 第4号, 平成30年7月23日)
- 3) Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005, **4**, 825-833.

- 4) Shitara Y, Sugiyama Y, Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a (hmg-coa) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*, 2006, **112**, 71-105.

〔大野 能之〕

02

CYPの阻害による薬物動態変化の程度をどのように評価するか？

POINT

- これまで薬物相互作用による血中濃度の変化は添付文書等に記載されているものであり、医療現場での予測は積極的には考えられていなかった。しかし、薬物相互作用の可能性は極めて多岐にわたるので、添付文書の記載だけに依存した相互作用の管理には限界がある。また系統的に見ると、現在の添付文書の相互作用の記載には矛盾も少なくない。
- CYPの阻害による相互作用に関しては最近の予測技術の進歩は著しく、*in vitro* 実験により得られるデータを用いて *in vivo* 薬物相互作用を定量的に予測する方法論が用いられている。しかし、医療現場における薬の適正使用、個別化医療を直接支援するためには、これらの *in vitro* からの予測法は煩雑であり、また多数の薬物について十分な精度を担保することが現時点では難しい。
- CYPを介する相互作用に関して、典型的な薬物相互作用の *in vivo* の臨床試験の報告から CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”を算出することにより、阻害薬の併用による他の多くの基質薬の血中濃度の変化の程度を予測することが可能である。この方法は、ガイドラインに記載される一般の方法と同様にクリアランス理論を基盤とするが、幾つかの仮定を受け入れることで医療現場用に単純化したものである。

In vivo データに基づいた CYP の阻害による相互作用の網羅的予測

従来から CYP の阻害による相互作用に関しては、*in vitro* 実験により得られるデータを用いて *in vivo* 薬物相互作用を定量的に予測する方法論に多大な取り組みが費やされてきている¹⁻⁶⁾。近年では、ヒト肝組織と発現ヒト CYP 酵素が市販されており、*in vitro* 環境下で代謝過程における薬物相互作用を評価することが比較的容易となった。これらの *in vitro* データからの予測は、薬物の開発時になんらかの薬物相互作用を引き起こす可能性のある新薬を検出することに重点が置かれており、その点での成果は大きい。また、相互作用が起こるメカニズムも、このような研究から大いに明らかとなった。

しかし、*in vitro* データから *in vivo* 状況への外挿には、対象となる薬物個別の薬物動態全体の詳細な理解が必要となる。例えば、相互作用の部位、その部位での非結合形薬物濃度の時間推移、薬物動態に影響を与えるトランスポーターの影響、競合阻害、TDI などの相互作用の機構、代謝物の相互作用への寄与などを考慮しなくてはならない⁷⁻¹⁰⁾。例えば相互作用ガイドラインでは創薬のプロセスで使われることを想定して、具体的にカットオフ基準、静的薬物動態 (MSPK) モデル、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルとの3つの方法が紹介されている。しかし、実際に医療現場で使用される膨大な数の医薬品との組み合わせについて、それぞれの要因を考慮して相互作用を予測しても、精度は必ずしも十分でない。加えて、用量調節、回避・代替手段の提供など、医療現場における薬の適正使用、個別化医療を直接支援するためには、*in vitro* からの予測法では実用的とは言い難い。

そこで大野らは CYP を介する相互作用に関して、*in vitro* データではなく典型的な薬物相互作用の *in vivo* の臨床試験の報告から CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”

を算出することにより、阻害薬の併用による他の多くの基質薬の血中濃度の変化の程度を予測する方法を報告している¹¹⁾。これは該当するCYP分子種の基質薬のCR、阻害薬のIRを求めることによって、臨床報告のない組み合わせでも、阻害による薬物相互作用による基質薬の血中濃度AUCの変化を以下の式で予測するものである。

$$\frac{AUC_{+inhibitor}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1-CR \cdot IR} \quad \dots \quad (1)$$

例えば、経口クリアランスへのCYP3Aの寄与が95%の基質薬（すなわち $CR_{CYP3A}=0.95$ の基質薬）であれば、CYP3Aが完全に阻害されると（すなわち $IR_{CYP3A}=1$ の阻害薬と併用すると）、基質薬のAUCは20倍にも上昇することになる。一方で CR_{CYP3A} が50%の基質薬であれば、CYP3Aが完全に阻害されても2倍に上昇するに過ぎない。ただし、予測精度としては予測値の概ね67-150%の範囲であることや、他の機序に基づく相互作用の可能性がないかにも十分に配慮する必要がある。式の理論構築の詳細に関して論文を参照していただきたい¹¹⁾。

今までに報告されてきた*in vitro*から相互作用を予測する方法では、特定のCYPにより代謝される割合、 f_m と代謝反応の阻害定数 K_i 、および生理学的薬物速度論から推定される阻害薬の肝臓中の遊離濃度 I_u からAUC変化を計算するのが一般的である。式1のCRは f_m と多くの場合と同義である。ただし、 f_m が*in vitro*で評価されることも多く、分母が代謝クリアランスなどに限定されるのに対し、CRは*in vivo*の経口クリアランス全体を分母とすることを明確にしている。またIRは、肝臓での競合的阻害を仮定する場合には、 $K_i / (K_i + I_u)$ に相当する。ただしこの関係式は阻害機構により異なるが、式1は不可逆阻害や代謝物による阻害を考慮する場合でも、式の形を変えずに対応できる。

予測精度と限界

式1に基づけば、AUCの変化率とIRから基質薬のCRが、またAUCの変化率とCRから阻害薬のIRが算出できる。大野らは、イトラコナゾール ($IR_{CYP3A}=0.95$) やケトコナゾール ($IR_{CYP3A}=1$) などのCYP3Aの典型的な阻害薬との相互作用による各基質薬のAUCの変化率から、各基質薬の CR_{CYP3A} を算出した。同様にミダゾラム ($CR_{CYP3A}=0.92$) などのCYP3Aの典型的な基質薬との相互作用試験の結果から IR_{CYP3A} を算出した。78文献から113の相互作用試験の報告を抽出し、そのうち53の相互作用試験から基質薬14剤の CR_{CYP3A} と阻害薬18剤の IR_{CYP3A} が算出された(図1)。これらの基質薬と阻害薬すべての組み合わせにおける相互作用による基質薬のAUCの変化率の予測値を図2に示した。

これらのパラメータと式1を用いて、残りの60の相互作用試験(図2には▼で示した)におけるAUC変化率の報告値と予測値との関係を検証したところ、57試験(95%)で報告値の50~200%の範囲で予測することができた。この予測方法はCYP2D6やCYP2C9などの他のCYP酵素を介した相互作用、複数のCYP分子種の阻害による相互作用でも適応可能であり、CYP3Aと同様の予測精度が得られた¹²⁾。ただし、この予測方法は、相互作用の機序が推定できている場合で、典型的な相互作用試験などにより、IRやCRといったパラメータが算出できることが条件となる。あるCYPでの相互作用の可能性が*in vitro*で推定される場合には、相互作用ガイドラインによって典型的な基質や阻害薬を用いた相互作用臨床試験を開発時に行うことが求められている。したがって、その情報はCRあるいはIRの算出に用いることが

できる。

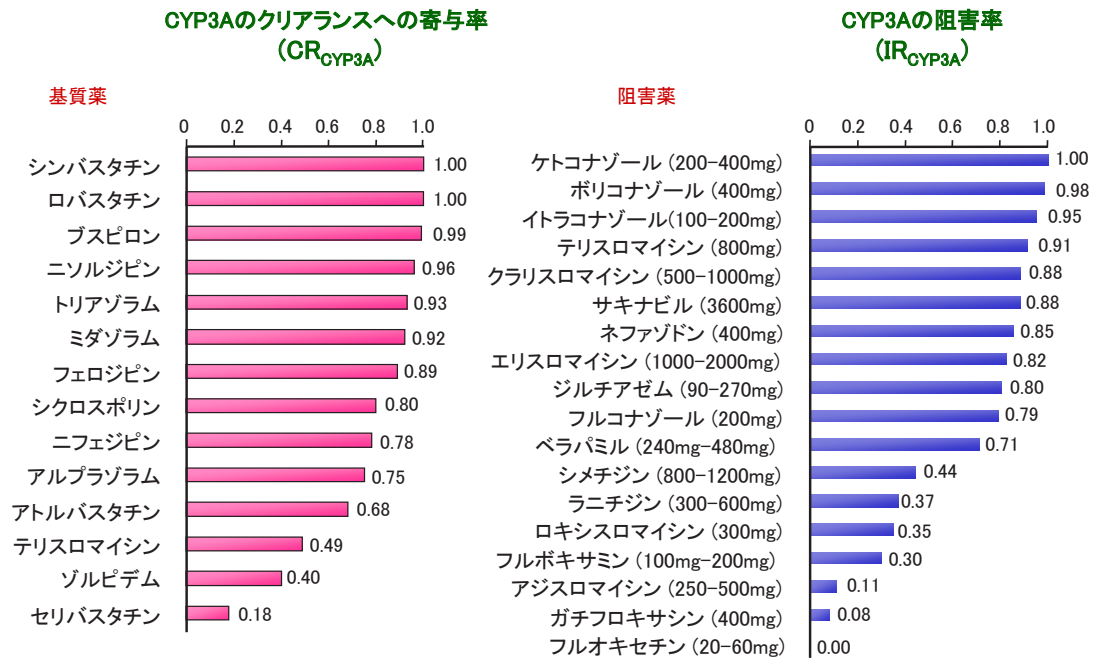


図1 CYP3Aの基質薬のCR_{CYP3A}と阻害薬のIR_{CYP3A}

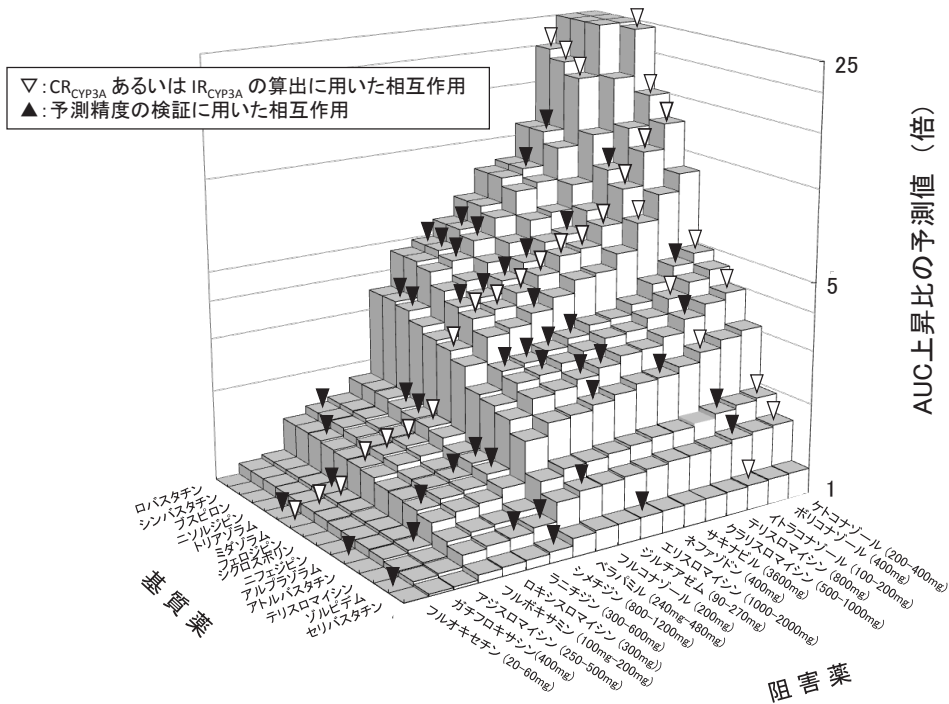


図2 CYP3Aの阻害による薬物相互作用の網羅的予測

添付文書等の情報の活用方法

添付文書の新記載要領には、薬物動態の項の「16.7 薬物相互作用」として、

- ① 原則として、「10. 相互作用」に注意喚起のある薬物相互作用について、臨床薬物相互作用試験の結果を記載すること、必要に応じて、相互作用の機序・危険因子について、ヒト生体試料を用い

た in vitro 試験等のデータを補足すること。

- ② 臨床薬物相互作用試験の結果を記載する場合には、相互作用の程度が定量的に判断できるよう、血中濃度や主要な薬物動態パラメータの増減等の程度を数量的に記載すること。

とある。

この相互作用試験で、どのような基質や阻害薬を用いるべきなのかは、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」を参照いただきたいが、基本的には該当する分子種の寄与率 (CR) の高い基質、阻害作用 (IR) の強い阻害薬で行われることになる。

すなわち、典型的な薬物との薬物相互作用試験が実施され、その AUC などが添付文書で確認できる。例えば、ある新規薬物が CYP3A の強力な阻害薬であるイトラコナゾール (IR=0.95) と相互作用試験で AUC が 5 倍になっているのであれば、その新規薬物の CR_{CYP3A} は前述の理論式から 0.84 と評価できる。CR が評価できれば IR がわかっている阻害薬との併用により AUC が何倍程度になるのかを、相互作用試験が行われていなくても前述の理論式から予測値として評価できることになる。ただし、上述の予測精度や限界にも留意する。

そして、その評価や予測した血中濃度の変動が、どの程度臨床的に効果や副作用に影響するのかという考察も必要不可欠であること、そしてその対応 (回避方法やマネジメント) をどうするかというのも、ケースごとに患者背景も十分に考慮して検討する必要があることを強調しておきたい (4. 薬物相互作用の臨床的重要性をどのように考えるか? 参照)。相互作用を回避するために代替薬に変更するのであれば、その代替薬の有効性と安全性を患者個別に考える必要がある。そこまで含めて相互作用マネジメントであり、そのような評価は当然添付文書情報だけでなく、各疾患の診療ガイドラインなど、多くの情報を参考にして検討されるべきである (5. 薬物相互作用の回避とマネジメントをどのように考えるか? 参照)。

【参考文献】

- 1) Wagner F, Kalusche D, Jähnchen E, Roskamm H, Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*, 1987, **24**, 213-220.
- 2) Kanamitsu S, Ito K, Sugiyama Y : Quantitative prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data based on physiological pharmacokinetics: use of maximum unbound concentration of inhibitor at the inlet to the liver. *Pharm Res*, 2000, **17**, 336-343.
- 3) Kanamitsu S, Ito K, Okuda H, Ogura K, Watabe T, Muto L, Sugiyama Y, Prediction of in vivo drug-drug interactions based on mechanism-based inhibition from in vitro data: inhibition of 5-fluorouracil metabolism by (E) -5 (-2-Bromovinyl) uracil. *Drug Metab Dispos*, 2000, **28**, 467-474.
- 4) Yamano K, Yamamoto K, Katashima M, Kotaki H, Takedomi S, Matsuo H, Ohtani H, Sawada Y, Iga T, Prediction of midazolam-CYP3A inhibitors interaction in the human liver from in vivo /in vitro absorption, distribution, and metabolism data. *Drug Metab Dispos*, 2001, **29**, 443-452.
- 5) Ito K, Brown HS, Houston JB, Database analyses for the prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, **57**, 473-486.
- 6) Galetin A, Ito K, Hallifax D, Houston JB, CYP3A4 substrate selection and substitution in the prediction of potential drug-drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **314**, 180-190.
- 7) Ito K, Hallifax D, Obach RS, Houston JB, Impact of parallel pathways of drug elimination and multiple cytochrome P450 involvement on drug-drug interactions: CYP2D6 paradigm. *Drug Metab Dispos*, 2005, **33**, 837-844.
- 8) Wienkers LC, Heath TG : Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, **4**, 825-833.

- 9) Galetin A, Burt H, Gibbons L, Houston JB, Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions: impact of enzyme degradation, parallel elimination pathways, and intestinal inhibition. *Drug Metab Dispos*, 2006, **34**, 166-175.
- 10) Thummel KE, O'Shea D, Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Perkins JD, Wilkinson GR, Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, **59**, 491-502.
- 11) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H : General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2007, **46**, 681-696.
- 12) Hisaka A, Ohno Y, Suzuki H : General prediction of drugdrug interactions from interaction with selective inhibitor or substrate. 第 21 回日本薬物動態学会年会, 2006.11

〔大野 能之〕

03

CYP の誘導による薬物動態変化の程度をどのように評価するか？

POINT

- CYP の誘導による相互作用に関して、典型的な薬物相互作用の *in vivo* の臨床試験の報告から CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率 “CR” と CYP の誘導によるクリアランスの増加を表すパラメータ “IC” を算出することにより、誘導薬の併用による他の多くの基質薬の血中濃度の変化の程度を予測することが可能である。

In vivo データに基づいた CYP の誘導による相互作用の網羅的予測

代謝誘導による血中濃度変化についても、新薬開発の段階で行われる予測は一般的に生理学的薬物速度論に基づいて行われる。しかし、誘導は酵素量上昇の定量的評価が実験としても難しく、*in vitro* 情報に基づく予測の精度は一般にあまり高くない。大野らは、前項の CYP3A の阻害による相互作用の網羅的予測の手法を改良して、*in vitro* の情報に基づいて CYP3A の誘導の相互作用の網羅的予測に拡張する方法を報告している。阻害の相互作用の予測では、*in vivo* 相互作用試験の結果から算出される 2 つのパラメータとして、基質の経口クリアランスへの寄与率 (CR_{CYP3A}) と、阻害薬の時間平均の見かけの阻害率 (IR_{CYP3A}) を定義して予測に用いているが、誘導の相互作用の予測では新たに、*in vivo* 相互作用試験の結果から算出される、誘導薬による CYP3A の誘導によるクリアランスの増加を表すパラメータ (IC_{CYP3A}) を定義した。これによって、CYP3A の誘導に基づく、経口投与時の相互作用により変化する基質薬の AUC 残存比 ($R_{induction}$) は式 1 で表すことができる¹⁾。

$$R_{induction} = \frac{AUC_{+inducer}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 + CR \cdot IC} \quad \dots \quad (1)$$

この式の理論構築の詳細に関しては、大野らの論文を参照していただきたい¹⁾。ここで IC が 0 であれば誘導はないことを、1.0 であれば注目する CYP の活性が誘導により 2 倍に上昇することを意味する。

例えば、 CR_{CYP3A} が 80% の基質薬を IC_{CYP3A} が 5.0 の誘導薬と併用すると、基質薬の AUC は単独投与時の 20% に低下することになる。 CR_{CYP3A} が 20% の基質薬を同じ誘導薬と併用する場合は、基質薬の AUC 残存比は単独投与時の 50% と予測される。

予測精度と限界

前項で紹介した阻害薬での相互作用の予測方法と同様に、これらのパラメータは、基本的に *in vitro* 実験からではなく、*in vivo* の臨床試験の結果から求めている。具体的には、ミダゾラムなどの CYP3A の

典型的な基質薬との相互作用試験の結果から、式1によって誘導薬の IC_{CYP3A} を算出した。37文献から42の相互作用試験の報告を抽出し、そのうち10の相互作用試験から誘導薬7剤の IC_{CYP3A} が算出された(図1)。なお、 CR_{CYP3A} は阻害による相互作用の予測で用いた値をそのまま使った。これらのパラメータと式1を用いて、パラメータを求めるためには使わなかった残りの32の相互作用試験について、AUC残存比の報告値と予測値との関係を検証したところ、すべての試験で報告値の20%の誤差の範囲で予測することに成功した。これらの基質薬と誘導薬すべての組み合わせにおける、相互作用による基質薬のAUC残存比の予測値を図2に示した。すなわち、 CR_{CYP3A} の高い基質と IC_{CYP3A} の高い誘導薬の組み合わせほど、相互作用による基質のAUCの減少が大きいことを示している。なお、CYP3Aの誘導薬の多くはCYP2Cなど他のCYP分子種もCYP3Aよりは弱い誘導することが多いため、複数のCYP分子種で代謝される薬剤で一つのCYP分子種のみ考慮して予測すると過小予測となる可能性があることに注意が必要である。

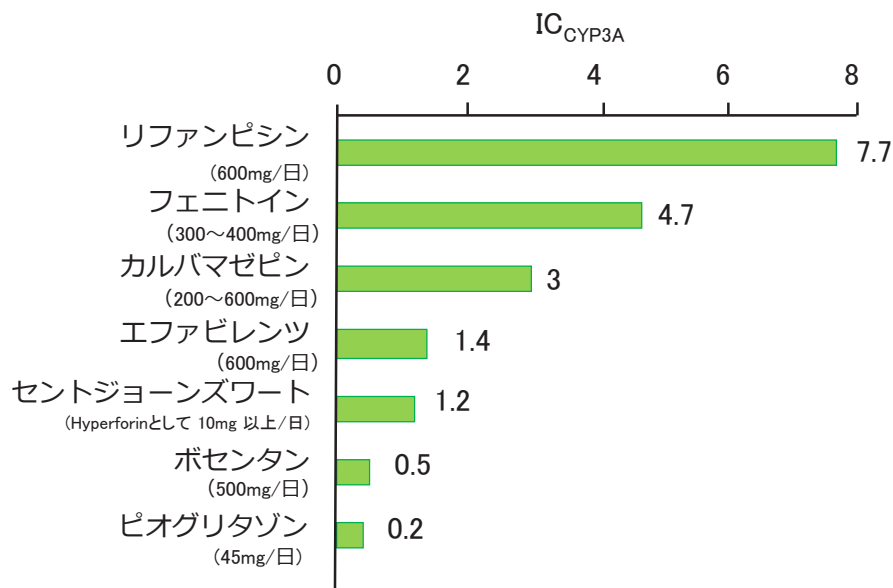


図1 CYP3Aの誘導薬の併用によるクリアランスの増加 (IC_{CYP3A})

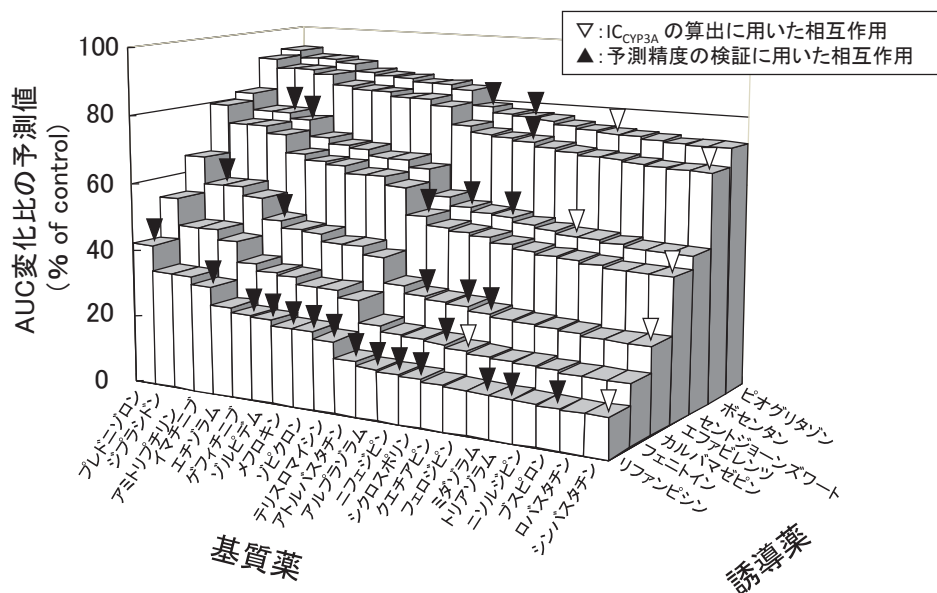


図2 CYP3Aの誘導による薬物相互作用の網羅的予測

【参考文献】

- 1) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H, General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet*, 2008, **47**, 669-680.

〔大野 能之〕

04

代謝酵素以外の薬物相互作用は 临床上問題となり得るか？

POINT

- 最も重要な例は、トランスポーターを介した相互作用である。吸収、組織への移行、尿細管分泌等において、トランスポーターでの相互作用が起こりうる。
- タンパク結合における相互作用や、薬物同士の物理化学的相互作用も、临床上重要となり得る。

トランスポーターは、薬物動態に重要な役割を果たす(図)。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」では、代謝酵素に加えて、薬物トランスポーターである P-gp, BCRP, OATP, OAT, OCT, MATE についても言及される。また、既存の薬物においても、トランスポーターが関与する重要な薬物相互作用の例を経験している。

肝臓において、薬物間相互作用の標的としてのトランスポーター OATP の重要性を認識するきっかけとなったのは、セリバスタチンとゲムフィブロジルもしくはシクロスポリンの相互作用である¹⁾。セリバスタチンは、致死的な横紋筋融解症を引き起こしたため市場から撤退を余儀なくされた。また、ベラパミルはジゴキシンの腎排泄を抑制するが、それは尿細管における P-gp の阻害に起因する²⁾。その他にも、NSAIDs は腎尿細管の OAT を阻害し、メトトレキサートの排泄を遅延する²⁾。このように、腎排泄においても相互作用は発現する。また、グレープフルーツジュースは小腸の P-gp を阻害してタクロリムスの血中濃度を顕著に上昇させる³⁾。このように、ガイドラインに記載されたトランスポーターにおける相互作用は、臨床で重要となることが多い。

他方、ガイドラインに記載されていないトランスポーターにおける相互作用の例も解明されつつある。例えば、ゼチーア®(エゼチミブ)の添付文書には、機序不明としてクマリン系抗凝固剤の作用増強に関する相互作用が記載されている。Takadaらは、エゼチミブがコレステロール輸送体 NPC1L1 を阻害してビタミン K の吸収を抑制し、ワルファリンの効果が増強することを明示した⁴⁾。基本的には、医薬品開発において、上述のトランスポーターにのみ着目して相互作用の有無が検討される。すなわち、NPC1L1 を始めとする他のトランスポーターとの相互作用については、情報が少ない。エゼチミブとワルファリンのような機序不明の相互作用を考えるためには、他のトランスポーターなども考慮する必要がある。

古くから知られているが、それ以外の機構による相互作用も多く存在する。例えば、セフジニルと鉄剤などの組み合わせによる消化管でのキレート形成による吸収不全、インドメタシンによるワルファリンのタンパク結合率の低下による増強作用(総血中濃度の値に対して通常よりも強い作用が現れる。ただしタンパク結合率が低下すると一般に総血中濃度も低下するので用量調節は不要のことが多い)、PPI による胃酸分泌抑制による難溶性薬物(イトラコナゾールなど)の吸収不良など、様々な薬物相互作用が起こり

うる。また、ニューキノロン系抗菌薬とNSAID併用による痙攣誘発など、薬力学的な相互作用も重要である。

代謝酵素以外の薬物相互作用も臨床上問題となり得るものが多く存在する⁵⁾。前臨床試験、臨床試験のデータを正確に理解して、相互作用について考察することは、薬剤師として重要となる。

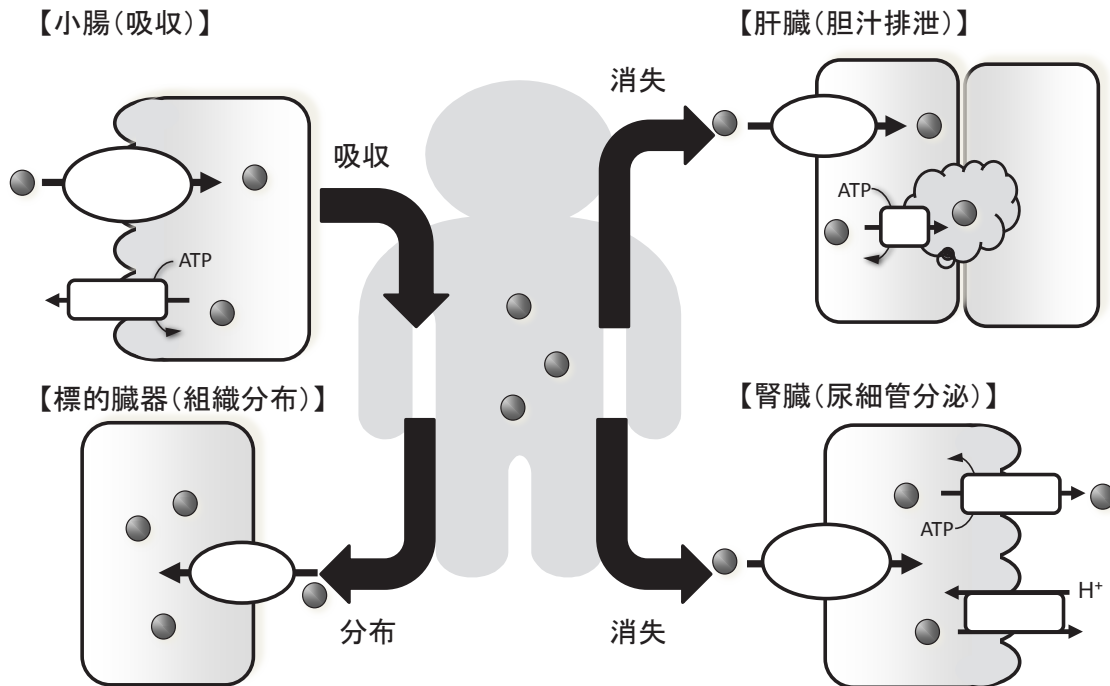


図 薬物体内動態におけるトランスポーターの役割

【参考文献】

- 1) 前田 和哉 胆汁排泄とトランスポーター 日薬理誌, 2010, **135**, 76-79.
- 2) 永井 純也 トランスポーターを介した薬物相互作用 日薬理誌, 2010, **135**, 34-37.
- 3) An G, Mukker JK, Derendorf H, Frye RF, Enzyme and transporter-mediated beverage-drug interactions: An update on fruit juices and green tea. *J Clin Pharmacol*, **55**, 1313-1331 (2015)
- 4) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, Suzuki H, NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med*, 2015, **7**, 275ra23.
- 5) 百 賢二, 米澤 淳, 岩本卓也, 大野能之, 木村丈司, 樋坂章博, 伊藤清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例 医療薬学, 2018, **44**, 559-566.

〔米澤 淳〕

05

薬物相互作用の臨床的重要性を どのように考えるか？

POINT

- 薬物相互作用の臨床的重要性は、薬物動態の変化に加えて薬物の薬効と安全域、さらには臨床上のニーズや患者個別の背景を考慮して、評価することが重要である。
- PISCS は定量的な相互作用のリスク評価を支援する方法として有用と期待される。

薬物相互作用の臨床的重要性

相互作用による血中濃度の変化を確認あるいは予測ができた場合について、そのような変化の臨床的な重要性をどのように判断するか、という問題について考えてみたい。血中濃度が多少変化しても副作用を生ずることの少ない安全域の広い薬剤の場合は、たとえ相互作用による変化が多少予測されたとしても臨床的にはそれほど問題ではない。一方で、安全域の狭い薬剤では、多少の変化であってもリスク要因として十分に注意する必要がある。このように、薬剤ごとの性質の把握が必要ではあるが、一方で薬剤ごとにすべて別個の考慮が必要となると、現実問題として処理能力の限界を超えてしまい、結果として注意喚起に漏れを生じることになりかねない。そこで、樋坂らは薬剤を層別化することで、網羅的に臨床的重要性を考慮して相互作用を注意喚起する方法（PISCS；Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System）を提案しているので、関連する事項も含めて解説する¹⁾。

添付文書における相互作用の注意喚起の現状

添付文書はいずれの国でも規制当局による指導のもと、製薬会社から提供されている。添付文書における相互作用の注意喚起は、一般に3段階、すなわち併用禁忌、併用注意、未記載といった区分で評価される。しかし、相互作用をこれらのどの区分にするかという明確な基準は存在しない。添付文書における相互作用の記載に共通する問題点は、その程度について定量的な記載に乏しい点である。高いAUC上昇率が予測される相互作用でも注意喚起されていない例があり、これはAUC上昇率の報告がない組み合わせは注意喚起されにくい点である。すなわち、薬物相互作用は極めて広範な薬剤との組み合わせで生ずる可能性があるが、実際に臨床試験で検証されるのはその一部にすぎず、添付文書の注意喚起はその部分的な情報に偏って記載されている実態がある。また、承認時の情報が容易に更新されない仕組みであることも、常に新しい組み合わせが追加される相互作用の問題の解決を難しくしている。

PISCS

PISCS (Pharmacokinetic interaction significance classification system) は2つの表から構成され、第1の表は前述のCRとIRに基づくAUC変化の早見表であり、第2の表はAUC変化の程度と注意喚起の程度を基質の薬物毎あるいは薬効毎に設定したものである(図1)。第1の表では基質薬と阻害薬を、①極めて高度(VS)、②高度(S)、③やや高度(SS)、④中等度(M)、⑤軽度(W)、⑥極めて軽度(VW)の6段階のクラスに分類している。それぞれのクラスの CR_{CYP3A} と IR_{CYP3A} の値は、① >0.9 、② $0.8\sim0.89$ 、③ $0.7\sim0.79$ 、④ $0.5\sim0.69$ 、⑤ $0.3\sim0.49$ 、⑥ $0.1\sim0.29$ —に設定した。図1(左)に、このクラス分類に基づいた 6×6 の表を示した。この 6×6 の表では、各分画内の予測されるAUC変化率の平均値を算出した。そして第2の表(図1右)では、この予測されるAUC変化率に基づいて9段階の領域(IからIX)を区分している。

PISCSは、薬物相互作用の臨床試験報告が限られているような薬剤の適正使用に貢献できるように構築された。例えば、ポリコナゾールの*in vitro*でのCYP3Aの阻害実験の結果では、 IC_{50} が $10\mu\text{M}$ と強くならないことが報告されているにも関わらず、*in vivo*においてはミダゾラムやシロリムスのAUCを約10倍にも上昇させる強力なCYP3Aの阻害薬であることが報告されている。ポリコナゾールの添付文書では併用注意としてHMG-CoA還元酵素(スタチン)が記載されており、その機序としてポリコナゾールがCYP3Aを阻害するためであることが記載されている。しかし、スタチンは本邦では6成分あり、いずれのスタチンもポリコナゾールと併用した相互作用試験の報告は無い。しかし、PISCSの考え方をすれば、シンバスタチン(CR_{CYP3A} 1.00; very selective)はポリコナゾール(IR_{CYP3A} 0.98; very strong)との併用によりAUCが10倍以上(領域I)となり併用禁忌レベルと考えるのが妥当であり、アトルバスタチン(CR_{CYP3A} 0.68; moderate)では2-3倍程度(領域IV)のAUC上昇が予測されるので併用するには減量を考慮し副作用モニターを十分行うのが妥当であろう、プラバスタチン(CR_{CYP3A} 0.35; weak)であれば比較的相互作用の程度は少ないだろう(領域VI)、といったより定量的な相互作用のリスク評価が可能となる(図1)。このように薬物動態の変化に加えて薬物の薬効と安全域さらには臨床上的ニーズを考慮し、薬物相互作用を適切にマネジメントをするための支援ツールとしてPISCSを利用いただけると幸いである。

IR	CR						領域	AUC 上昇比 (倍)	注意喚起区分	
	0.9< very selective	0.8~0.89 selective	0.7~0.79 slightly selective	0.5~0.69 moderate	0.3~0.49 weak	0.1~0.29 very weak*			スタチン Ca拮抗薬	ベンゾジ アゼピン 系薬
0.9< very strong	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2	I	>7	禁忌	禁忌
0.8~0.89 strong	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	II	4~7	注意	注意
0.7~0.79 slightly strong	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	III	3~4		
0.5~0.69 moderate	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	IV	2.2~3		
0.3~0.49 weak	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	V	1.7~2.2	なし	なし
0.1~0.29 very weak*	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	VI	1.5~1.7		
							VII	1.3~1.4		
							VIII*	≈1.2		
							IX*	≈1.1		

図1 血中濃度AUC変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案(PISCS: Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System)

表中の数値は、各分画内のAUC上昇比の予測平均値*を示す

$$\ast \int_c^d \int_a^b \frac{1}{1-CR \cdot IR} dCR \cdot dIR / S$$

変数 a, b は CR の境界の値, c, d は IR の境界の値, S は a, b, c, d による分画の面積

予測される AUC 変化比に基づいて 9 段階の領域 (I から IX) に区分した. それぞれの領域の予測される AUC 変化率の平均値が算出された.

【参考文献】

- 1) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y, Suzuki H, A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling. *Clin Pharmacokinet* 2009, **48**, 653-666.

〔大野 能之〕

06

薬物相互作用の回避とマネジメントを どのように考えるか？

POINT

- 薬物相互作用をマネジメントするには、起こりうる副作用を把握し、それがどのような薬物動態的な機構で生ずるかを考察するための十分な情報が必要である。
- 代替薬を検討する際には、同種同効薬との間で、薬効・安全性などにどのような類似性と違いがあるかを検討することが重要である。

薬物相互作用を回避する際には、薬学あるいは医学的に用量調節や代替薬への変更など適切な手段を検討する必要がある。本項では、処方監査や疑義照会、病棟業務などさまざまな状況で、迅速に相互作用を適切に評価し、その総合的なマネジメントをどのように考えるかについて概説する。薬物相互作用をマネジメントするには、まず、起こりうる副作用を把握し、それがどのような機構で生ずるかを考察するための十分な情報が必要である。また、薬力学的な相互作用の可能性についての情報も必要である。さらに、代替薬を検討する際には、同種同効薬との間で、薬効・安全性などにどのような類似性と違いがあるかを検討することが重要である。

④ 临床上問題となる相互作用とそのメカニズムの把握

薬物相互作用を考察するときには、相互作用によってどのような不都合な状況が発生しうるかを把握し、それに備える必要がある。また、それがCYPに限らずどのような機構により惹起される可能性があるかを考え、そのような事態の発生を極力避けなければならない。例えば相互作用が報告されている、あるいは報告がなくても可能性が考えられるのであれば、その相互作用が临床上どの程度問題となるのかを評価し把握するべきである。

例えば、スタチンはCYPで代謝されるものも多いことから、CYPの阻害薬とスタチンの併用については、スタチンの血中濃度上昇の可能性があるので、そのリスクを評価することが必要となる。また、横紋筋融解症のリスクとなる相互作用はCYPの阻害薬との相互作用だけではない。薬物動態的な相互作用においても、スタチンの血中濃度を上昇させる可能性があるのはCYPの阻害薬のみではない。例えば、多くのスタチンが有機アニオントランスポーター（OATP）によって肝臓に取り込まれることが知られており、シクロスポリンはその阻害薬としてスタチン類の血中濃度を上昇させることが知られている¹⁾。したがって、CYPでほとんど代謝を受けないとされるスタチンでも、シクロスポリンとの併用に関しては、OATPを介した相互作用の点から添付文書で注意喚起されているものもある。

📌 同種同効薬の薬剤間の相違の把握

前述のようなスタチンで起こりうる相互作用の相違を把握することは、薬学的マネジメントの観点から非常に重要である。なぜなら、例えばイトラコナゾールとシクロスポリンを服用中の患者に、もし新たにシンバスタチンが処方された場合は、イトラコナゾールとシンバスタチンの組み合わせが併用禁忌なので、他のスタチンへの変更を検討する必要がある。しかしその際、代替薬のスタチン類とシクロスポリンの相互作用の可能性についても注意しなくてはならない。例えば、ピタバスタチンはCYPによる代謝の寄与がほとんどないとされているので、イトラコナゾールとは比較的併用しやすいスタチンではあるが、ピタバスタチンはOATPの寄与が高く、その阻害薬であるシクロスポリンとの併用により約5倍のAUC上昇が確認されていることから、併用禁忌となっている。フルバスタチンであればイトラコナゾールもシクロスポリンもフルバスタチンの血中濃度に与える影響は比較的小さいので、注意は必要だが代替薬としての選択が考えられる。ただし、代替薬を検討する際には、脂質改善作用の強さや1次予防および2次予防のエビデンスなど、スタチンの効果に関する薬剤間の違いも考慮したうえで検討する必要がある。

逆に、すでにシンバスタチンを服用している患者にイトラコナゾールが処方された場合を考えてみたい。この場合は通常、イトラコナゾールの代替薬について検討することになる。通常の経口剤にはさまざまな適応症があるため、どの適応症に対して処方されたかによって代替薬も異なってくる。例えば、爪白癬に対して処方されたのであれば、アリルアミン系経口抗真菌薬のテルビナフィンが爪白癬に適応を有しており、CYP3Aの阻害作用もないと考えられているため、代替薬として考えられる。しかし、もしテルビナフィンに変更するのであれば、テルビナフィンはCYP2D6を強力に阻害することが知られていることから、抗うつ薬などのCYP2D6の基質薬となる薬剤がすでに使用されていないかを確認したうえで変更する必要がある。

このように、相互作用を回避するために代替薬を検討する際には、薬剤間の相違を十分に把握することが必要となる。代替薬を検討する際の注意点を表1に示した。

表1 相互作用回避のために代替薬を検討する際の注意点

・臨床効果の相違 代替薬への変更により同等の臨床効果が得られるか？
・副作用の相違 代替薬への変更による副作用の発現の可能性はないか？
・適応症の相違 代替薬は同じ適応症を有しているか？
・使用上の注意点の相違 代替薬への変更により使用上の注意点に違いはないか？
・薬物動態上の相違 例えば代替薬が腎排泄の場合、腎障害患者ではないか？
・他のメカニズムによる相互作用の可能性 代替薬が他の併用薬と相互作用を起こす可能性は？

【参考文献】

- 1) Shitara Y, Sugiyama Y, Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*, 2006, **112**, 71-105.

【大野 能之】

07

臨床現場における薬剤師による 薬物相互作用のマネジメントについて、 どのような領域で報告があるか？

POINT

- 海外では、様々な領域で薬剤師による薬物相互作用のマネジメントや介入の報告がある。
- 薬物相互作用を起こしやすい薬剤や、薬物相互作用による薬物動態の変動が重篤な薬物有害事象を引き起こす可能性のある薬剤、重篤な病態にある患者、その他基礎疾患や服用薬剤の多い患者では、薬剤師による薬物相互作用のマネジメントおよび介入が特に重要である。
- 本邦においても、各領域における薬剤師による薬物相互作用のマネジメントに関する臨床研究のさらなる充実が期待される。

臨床現場における薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入に関しては様々な報告があるが、ここでは特に注意が必要と考えられる領域における報告のうち、薬剤師による介入の基準が明確であるもの、介入の内容や介入による臨床アウトカムの変化が具体的に評価されているものの一部を例に挙げた。表1に海外における薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告を、表2に国内における報告をまとめた。

📝 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告

Langnessらは、2013年11月から2015年7月の間にコロラド大学病院でC型肝炎の治療のためにDirect-acting antivirals (DAA)を処方された外来患者を対象として、DAAと他の薬剤との薬物相互作用やそれに対する薬剤師による介入の内容を後ろ向きに調査した結果を報告している¹⁾。対象患者は664人で、5217剤(患者1人あたり7.86剤)の薬剤がレビューされ、各DAAと他の薬物との相互作用が781件(患者1人あたり1.18件)検出された。これらの薬物相互作用をマネジメントするための薬剤師の推奨内容としては、薬剤の中止が最も多く(28.9%)、次いで副作用モニタリングの強化(24.1%)、服用タイミングの変更(18.2%)、投与量の減量(11.1%)の順であった。C型肝炎の治療患者ではDAA以外にも様々な薬剤を併用することが多く、重篤な有害事象も報告されており、臨床薬剤師を含む多職種チームが患者ケアを最適化することが重要であると、筆者らは考察している¹⁾。

Billedoらは、human immunodeficiency virus (HIV)感染症もしくはacquired immune deficiency syndrome (AIDS)と診断され、antiretroviral therapy (ART)の処方を受けた18歳以上の入院患者を対象として、感染症医師または感染症専門薬剤師が実施するAntiretroviral Stewardship Program (ARVSP)の拡大前後で、抗HIV薬に関連する臨床的に重要な薬物相互作用の件数の変化を後ろ向きに調査した結果を報告している²⁾。対象患者はARVSP拡大前の15ヶ月が252人、ARVSP拡大後の5ヶ月が185人であった。臨床的に重要な薬物相互作用は、ARVSP拡大前が84件(入院時:61件、入院後:23件)で、ARVSP拡大後が76件(入院時:57件、入院後:19件)検出された。これらの薬物相互作用のうち薬剤師が介入した割合は、入院時のものについては、ARVSP拡大前が80%、ARVSP拡大後が

98%であり、また入院後のものについては、ARVSP 拡大前が43%、ARVSP 拡大後が95%であり、いずれも ARVSP 拡大後に有意に増加した。臨床的に重要な薬物相互作用について、ARVSP 拡大前は多くが見過ごされていたが、ARVSP 拡大後は殆どが見過ごされることなくマネジメントされており、臨床薬剤師による ARVSP の有用性が示唆された²⁾。

Rivkin らは、medical intensive care unit (MICU) 患者における重大な薬物相互作用の数や、それらの薬物相互作用について処方医に対して行われた推奨の内容が、MICU の患者ケアラウンドへの臨床薬剤師の参加および介入開始前後でどのように変化したかについて前向きに評価している³⁾。対象患者は介入前群が129人、介入群が137人であり、臨床的に重要な薬物相互作用は、介入前群が23.36件/1000 patient days、介入群は薬剤師による介入によって5.96件/1000 patient daysに減少していた。多重線形回帰によると、薬物相互作用の数が少なくなるほど入院期間が短くなるという関連が示された。MICU では抗てんかん薬や抗菌薬、ジゴキシン、ワルファリン、アミオダロンといった臨床的に重要な薬物相互作用の原因となる薬剤が多く処方されるが、それらの薬物相互作用に関する電子カルテシステム上のアラートは他の多くのアラートに紛れ見過ごされることが多い。また病態によってリスクが高くなる薬物相互作用もあり、専門的なトレーニングを受けた臨床薬剤師が病態を踏まえ薬物相互作用をマネジメントすることが重要であると、著者らは考察している³⁾。

一方本邦では、小久江らが病棟薬剤師による薬物相互作用への介入の内容を調査し、その有用性を報告している⁴⁾。調査期間は5ヶ月で、薬物相互作用に関する介入は100件あり、能動的介入が68件、受動的介入が32件であった。機序による分類では、薬物動態学的相互作用が75件(75%)、薬力学的相互作用が15件(15%)、特定できないものは10件(10%)であった。薬物動態学的相互作用では代謝過程と吸収過程がそれぞれ43件と32件で、代謝過程ではCYP阻害による機序が34件(79%)を占めていた。能動的介入68件のうち、52件が処方変更等の提案を伴う内容であり、提案内容の受け入れ率は93.0%と高く、重篤な副作用の回避につながる事例も含まれていた。

どのような患者であっても薬物相互作用の管理が重要であることは言うまでもないが、抗 hepatitis C virus (HCV) 薬や抗 HIV 薬等のように薬物相互作用を起こしやすい薬剤や、抗凝固薬や抗がん剤のように薬物相互作用による薬物動態の変動が重篤な薬物有害事象を引き起こす可能性のある薬剤、intensive care unit (ICU) 患者のように重篤な病態にある患者、その他基礎疾患や服用薬剤の多い患者では、薬剤師による薬物相互作用のマネジメントおよび介入が特に重要と考えられる。また本邦においても、各領域における薬剤師による薬物相互作用のマネジメントに関する臨床研究のさらなる充実が期待される。

表1 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告のまとめ (海外)

著者 (報告年)	研究デザイン	対象(サンプリング)	介入の内容	結果
Langness et al (2017) ¹⁾	後ろ向き観察研究	C型肝炎の治療のためにDAAを処方された外来患者 (664人, 5217剤)	多職種チームにおける薬剤師がDAAと他の薬剤との薬物相互作用を検出・マネジメントする	● 各DAAと他の薬物との相互作用: 781件 (1.18件/人) ● 薬剤師の推奨内容: 薬剤の中止 (28.9%), 副作用モニタリングの強化 (24.1%), 服用タイミングの変更 (18.2%), 投与量の減量 (11.1%) ● 薬剤師がレビューに費やした時間: 平均30分/人
Billedo et al (2016) ²⁾	後ろ向き観察研究	HIV感染症またはAIDSと診断されARTを処方された患者 (ARVSP 拡大前: 252人, ARVSP 拡大後: 185人)	ARVSPの担当薬剤師が臨床的に重要な薬物相互作用を検出・マネジメントする	● 臨床的に重要な薬物相互作用: ARVSP 拡大前 84件 (入院時: 61件, 入院後: 23件), ARVSP 拡大後 76件 (入院時: 57件, 入院後: 19件) ● 入院時の薬物相互作用に薬剤師が介入した割合: ARVSP 拡大前 80%, ARVSP 拡大後 98% ● 入院後の薬物相互作用に薬剤師が介入した割合: ARVSP 拡大前 43%, ARVSP 拡大後 95%
Rivkin et al (2011) ³⁾	前向き連続研究	MICU入院患者 (介入前群: 129人, 薬剤師による介入群: 137人)	臨床薬剤師がMICU入院患者の臨床的に重要な薬物相互作用を検出し、患者ケアラウンドで担当医師に情報提供・介入	● 臨床的に重要な薬物相互作用: 介入前群 23.36 / 1000 patient days (件), 介入群 5.96 / 1000 patient days (件) ● より少ない薬物相互作用の数と短い入院期間が関連 ● 入院死亡率は介入前群と比較して介入群で低かったが、薬物相互作用の数と死亡率については有意な関連はみられなかった
Desmaele et al (2015) ⁵⁾	横断研究	ベルギーの534の地域薬局における64543件の処方および登録された15,952件のDRPを解析	地域薬局の薬剤師がDRPに介入	● 489件 (3.1%) が抗血小板薬・抗凝固薬に関連するもので、うち132件が薬物相互作用に関連 ● 抗血小板薬・抗凝固薬に関連するDRPの78.7%については完全に解決 ● 75人のうち31人に臨床的に重要な薬物相互作用が検出 ● 薬物相互作用に関連した薬剤のうち多かったもの: 細胞増殖抑制剤(24.3%), 制吐剤(11.3%), 抗うつ薬(10.4%)
Lopez-Martin et al (2014) ⁶⁾	前向き観察研究	スペインの3次病院において外来がん化学療法を受けた患者 (75人)	外来において薬剤師が臨床的に重要な薬物相互作用に介入	● 薬剤師が介入した件数: 20件 ● 介入の内容: 処方の変更 (45%), 処方の中止 (40%), 用量の変更 (15%) ● 薬剤師による推奨は94%の症例で主治医に受諾
Guignard et al (2015) ⁷⁾	前向き介入研究	2つの総合内科病棟の入院患者 (145人)	薬剤師と薬理学者が評価基準を用いてDRPを検出し、その内容に応じて介入の種類を選択	● 383件のDRPが検出 ● 内訳: 薬物相互作用 (21%), 治療適応に対する未治療 (18%), 過量 (16%), 適応のない薬剤の使用 (10%) ● 選択された介入方法: 介入なし (51%), 回診時の言葉による助言 (42%), 書面による専門的なコンサルテーション (7%) ● 介入に対する処方医の受諾率: 84%

acquired immune deficiency syndrome: AIDS, Antiretroviral Stewardship Program: ARVSP, antiretroviral therapy: ART, Direct-acting antivirals: DAA,

drug related problems: DRP, human immunodeficiency virus: HIV, medical intensive care unit: MICU

表 2 薬剤師による薬物相互作用のマネジメント・介入の報告のまとめ (日本)

著者 (報告年)	研究デザイン	対象(サンプルサイズ)	介入の内容	結果
平井ら ⁸⁾ (2017)	観察研究	外来化学療法室でがん化学療法を実施した患者 (335人)	外来化学療法室に配置された薬剤師が患者面接を行い、必要な処方方を医師に提案	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬剤師から医師への提案：342件 ● 提案内容：副作用 178件 (52.0%)、がん化学療法の治療内容 58件 (17.0%)、合併症 46件 (13.5%)、疼痛 30件 (8.8%)、検査の実施 18件 (5.3%)、経口抗がん薬の投与日数変更 7件 (2.0%)、薬物相互作用 5件 (1.5%)
今浦ら ⁹⁾ (2013)	後ろ向き観察研究	喀痰検体が提出された成人入院患者のうち、重症肺炎に分類された患者 (38人)	治療開始の段階から抗菌薬の用量やTDMに関する助言等の薬学介入を施行	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬剤師による提案の受け入れ率：88.0% ● 介入群：15人、非介入群：23人 ● 薬学的介入数：94件 ● 薬学的介入の内訳：投与設計 43件 (45.7%)、薬剤選択 36件 (38.3%)、有害事象 11件 (11.7%)、薬物相互作用 4件 (4.3%)
隅田ら ¹⁰⁾ (2017)	後ろ向き観察研究	調査期間内に DCV/ASV 併用療法を開始された患者 (72人)	外来調剤室の薬剤師が外来窓口で併用薬の確認、服薬指導、服薬状況の確認を実施	<ul style="list-style-type: none"> ● 服薬遵守率：99.3% ● 併用禁忌薬が処方された患者 4人のうち 3人については薬剤師の疑義照会により処方変更された ● 併用注意薬が処方された患者 6人のうち 1人については薬剤師の疑義照会により処方変更され、3人については検査値異常等に注意する旨を薬剤師記録に記載し、次回対応する薬剤師に引き継ぎがなされ、特に検査値以上はみられなかった
小久江ら (2017) ⁴⁾	後ろ向き観察研究	病棟薬剤師による入院患者に対する薬学的介入のうち、薬物相互作用にかかわる内容を集計・分類	病棟薬剤師が入院患者に対して薬学的介入 (疑義照会、処方提案、相談応需等) を実施	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬物相互作用に関する介入：100件 (能動的介入 68件、受動的介入 32件) ● 機序による分類：薬物動態学的相互作用 75件 (75%)、薬力学的相互作用 15件 (15%)、特定できないもの 10件 (10%) ● 代謝過程における薬物相互作用の 43件のうち、CYP阻害による機序が 34件 (79%) ● 能動的介入 68件のうち、52件が処方変更等の提案を伴う内容で、提案内容の受け入れ率は 93.0%

cytochrome P450: CYP, therapeutic drug monitoring: TDM, ダクタラスピル/アスナブレピル: DCV/ASV

【参考文献】

- 1) Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ, Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions, *World J Gastroenterol*, 2017, **23**, 1618-1626.
- 2) Billedo JA, Berkowitz LB, Cha A, Evaluating the Impact of a Pharmacist-Led Antiretroviral Stewardship Program on Reducing Drug Interactions in HIV-Infected Patients, *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2016, **15**, 84-88.
- 3) Rivkin A, Yin H, Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients, *J Crit Care*, 2011, **104**, e1-6.
- 4) 小久江 伸介, 大野 能之, 折山 豊仁, 山口 諒, 長瀬 幸恵, 鈴木 洋史, 病棟薬剤業務における薬物相互作用に関する介入内容の調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 165-170.
- 5) Desmaele S, De Wulf I, Dupont AG, Steurbaut S, Pharmacists' role in handling problems with prescriptions for antithrombotic medication in Belgian community pharmacies, *Int J Clin Pharm*, 2015, **37**, 656-68.
- 6) Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V, Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience, *Int J Clin Pharm*, 2014, **36**, 1251-1259.
- 7) Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF, Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist, *Eur J Intern Med*, 2015, **26**, 399-406.
- 8) 平井 利幸, 寺門 祐介, 関 利一, 外来がん化学療法における薬剤師の介入効果の検討, 日本医療マネジメント学会雑誌, 2017, **17**, 214-219.
- 9) 今浦 将治, 横山 晴子, 木幡 雄至, 五十嵐 崇, 高橋 宏行, 菅野 浩, 山田 安彦, 重症院内肺炎治療への薬剤師の早期介入効果, 薬学雑誌, 2013, **133**, 283-288.
- 10) 隅田 英幸, 小西 友里, 藤井 悠, 藤井 哲英, 勝村 登美子, 二宮 洋子, 玉井 恭子, 仁科 惣治, 日野 啓輔, ダクラタスビル・アスナプレビル 2 剤併用療法における薬剤師介入の有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 403-410.

〔木村 丈司〕

08

臨床現場で薬物相互作用をマネジメントする上で、医薬品情報システムの活用は有用か？また、薬物相互作用を検索するためのデータベースとしてどのようなものがあるか？

POINT

- 医薬品情報システムの活用は、薬物相互作用の検出の効率化に繋がる可能性があるため有用と考えられる。
- 薬物相互作用を検索するためのデータベースとしては、Lexicomp や Micromedex, Medscape, Epocrates 等があり、また University of Liverpool は抗 HIV 薬、抗 HCV 薬、抗がん剤の薬物相互作用を検索するための Web データベースを無料で公開している。
- 国内では、医薬品添付文書の情報に基づいた薬物相互作用の検索が可能な Web データベースがいくつかある。

Weideman らの研究では、薬物相互作用に関する書籍やコンピュータープログラムを用いずに薬剤師が手作業で処方内容をチェックした場合、薬剤数が2剤であっても66%の薬物相互作用しか検出できず、4剤では34%、8剤では20%、16剤では17%と、薬剤数が増えるに従って検出割合が低下したことが報告されている¹³⁾。またHumphriesらは、重篤な薬物相互作用を検出するプログラムと薬剤師による介入の組み合わせによる効果を検証した研究を報告している²⁾。この研究では、あらかじめ設定した8つの重篤な薬物相互作用をプログラムが新規に検出した場合、薬剤師に通知され、薬剤師は代替薬の案などが詳述されたガイドに従って、処方医と薬剤の変更などについて協議した。結果として、プログラムに設定した8つの重篤な薬物相互作用の件数は、プログラム実施前の20ヶ月間は348人の患者に対して367件であったが、プログラム実施後の37ヶ月間は248人の患者に対して256件であった。発生率は10000処方あたり21.3件からプログラム稼働後は14.7件と31%の減少がみられた。薬剤師がその都度処方を確認し薬物相互作用を検出する方法では、質・量ともに限界があり、また医薬品情報システムの活用は薬物相互作用の検出の効率化に繋がる可能性があるため、有用と考えられる。

薬物相互作用の検出について、海外ではコンピューター上のソフトウェアプログラムや臨床意思決定支援システムが活用されている^{3,4)}。薬物相互作用検索に活用できる医薬品情報データベースの代表として、有料のものではUpToDateの医薬品情報リソースであるLexicompや、Dynamed Plusの医薬品情報リソースであるMicromedex等があり、無料のものではMedscapeやEpocrates等がある。これらについてはスマートフォンやタブレット用のアプリもあるため、ベッドサイドを含め様々な場所で活用でき、利便性に優れている。Lexi - Interact, Micromedex Drug Interactions, iFacts (Facts and Comparison's Drug Interactions Facts), Medscape, Epocratesといった5つの代表的な薬物相互作用検出プログラムについて、その感度や特異度を比較した研究も報告されている⁵⁾。またUniversity of Liverpoolは、抗HIV薬 (<https://www.hiv-druginteractions.org/>) および抗HCV薬 (<https://www.hep-druginteractions.org/>)、抗がん剤 (<https://cancer-druginteractions.org/checker>) の薬物相互作用を検索するためのWebデータベースを無料で公開している。このうち抗HCV薬については、国立国際医療研究センターが日本語訳したWebデータベースを構築し公開している (<https://www.ddi.ncgm.go.jp/>)。この他に国内では、SAFE-DIやClick-MI2等、医薬品

卸業者が提供する医薬品情報に関する Web データベース上で、医薬品添付文書の情報に基づいた薬物相互作用の検索が可能である。

【参考文献】

- 1) Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP, Pharmacist recognition of potential drug interactions, *Am J Health Syst Pharm*, 1999, **56**, 1524-1529.
- 2) Humphries TL, Carroll N, Chester EA, Magid D, Rocho B, Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention, *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 1979-1985.
- 3) Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, Classen DC, Bates DW, Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review, *J Am Med Inform Assoc*, 2007, **14**, 29-40.
- 4) Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C, Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed, *Am J Health Syst Pharm*, 2013, **70**, 905-909.
- 5) Kheshti R, Aalipour M, Namazi S, A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness, *J Res Pharm Pract*, 2016, **5**, 257-263.

〔木村 文司〕

09

薬物相互作用を検出するために医薬品情報システムを活用する上での問題点は？

POINT

- 医薬品情報システムを活用するにあたり、前提として薬物相互作用に関する基本的な知識を身に付ける必要がある。
- 国内の医薬品添付文書情報のみに基づいて薬物相互作用を検索した場合、重篤な薬物相互作用が看過されるリスクがある。
- 薬物相互作用を注意喚起するためのシステム上のアラートが適正化されていない場合、重要なアラートが無効にされてしまうリスクがあり、注意が必要である。

まず基本的なこととして、如何に優れた医薬品情報システムを用いても、薬物相互作用に関する基本的な知識がなければ十分に活用できない。また、医薬品情報システムが網羅できていない薬物相互作用もあり、特に新薬ではこれまで報告されていない未知の薬物相互作用が問題となることもある。今回作成した「医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド」や、医療薬学誌における総説^{1,2,3)}は、薬物相互作用の基本的な考え方やマネジメント方法の理解を助けることを目的としている。

薬物相互作用検索に活用できる医薬品情報データベースの代表として、前項では Lexicomp や Micromedex を紹介したが、これらは有料ということもあり、日本の多くの施設で利用可能な状況ではない。日本では当然ながら、国内の医薬品添付文書情報を基にしたシステムの活用が一般的である。しかし、富田らの研究では、Lexicomp の薬物相互作用検索プログラムと、日本の医薬品情報データベース MDbank の医薬品相互作用検索機能との整合性が検証されており⁴⁾、対象となった医薬品計 1630 品目のうち、Lexicomp の Risk Rating で” [X] Avoid Combination ” と分類されていたが、MDbank では情報のなかった組み合わせは 5672 件、MDbank では「併用禁忌」と分類されていたが、Lexicomp では情報のなかった組み合わせは 1834 件であった（表 1）⁴⁾。このように、日本の添付文書情報を基にした薬物相互作用検出プログラムのみでは、重篤な薬物相互作用が看過されるリスクがあり、注意が必要である。

一方で、薬物相互作用検出プログラムによって発生するアラートに関する問題点も指摘されている^{5,6)}。これらのアラートの中には、当然ながら臨床的に重要ではないものも多く含まれる。Weingart らは、プライマリ・ケア診療にける処方オーダー時のアラートを解析した結果、重要度の高い薬物相互作用に関するアラートのうち、89.4% が医師により無効にされていたことを報告している⁷⁾。また Indermitte らによる地域薬局の薬剤師の薬物相互作用に対するアラートのマネジメントを解析した研究では、787 件の潜在的な薬物相互作用のうち、11.1% のみが薬剤師により詳細に分析され、介入となった件数は 7% であったことが報告されている⁸⁾。一方 van der Sijs らによる、処方オーダーシステムにおけるアラートに関するレビューでは、3つの研究において、無効にされたアラートのそれぞれ 2.3%, 2.5%, 6% で薬物有害事象が起こっていたことが報告されている⁹⁾。このように、薬物相互作用に関する多くのアラートは、医師または薬剤師の行動変容を常に促すとは必ずしも言えないが、一方で無効にされたアラートの中に重要なメッ

セージが埋もれてしまう可能性もあるため、その設定についても適正化が必要である^{5,6)}。

表1 採用医薬品の相互作用における UpToDate での Risk Rating 記載内容と MDbank での情報の有無

	MDbank			計	
	併用禁忌	併用注意	情報なし		
UpToDate での Risk Rating 記載内容	[A] No Known Interaction	0	92	170	262
	[B] No Action Needed	9	3,999	13,422	17,430
	[C] Monitor Therapy	725	60,562	49,890	111,177
	[D] Consider Therapy Modification	658	21,561	19,162	41,381
	[X] Avoid Combination	1,231	6,023	5,672	12,926
	情報なし	1,834	144,576	-	146,410
	計	4,457	236,813	88,316	329,586

2016年4月現在の神戸大学医学部附属病院における採用医薬品 1630品目を基に検索

(文献4表1より引用)

【参考文献】

- 1) 大野 能之, 樋坂 章博, 岩本 卓也, 木村 丈司, 百 賢二, 米澤 淳, 伊藤 清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (1) 新しいガイドラインと医療現場でのマネジメント, 医療薬学, 2018, **44**, 537-545.
- 2) 木村 丈司, 岩本 卓也, 大野 能之, 樋坂 章博, 百 賢二, 米澤 淳, 伊藤 清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (2) 対応事例・問題点に関するこれまでの報告と特別な背景をもつ患者における薬物相互作用の考え方, 医療薬学, 2018, **44**, 546-558.
- 3) 百 賢二, 米澤 淳, 岩本 卓也, 大野 能之, 木村 丈司, 樋坂 章博, 伊藤 清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例, 医療薬学, 2018, **44**, 559-567.
- 4) 富田 猛, 野崎 晃, 宇田 篤史, 山本 和宏, 西岡 達也, 久米 学, 槇本 博雄, 矢野 育子, 平井 みどり, 日米の医薬品データベースの相互作用情報を迅速に検索できるシステムの構築と質疑への活用, 医薬品情報学, 2017, **19**, 1-7.
- 5) Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, Classen DC, Bates DW, Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review, *J Am Med Inform Assoc*, 2007, **14**, 29-40.
- 6) Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C, Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed, *Am J Health Syst Pharm*, 2013, **70**, 905-909.
- 7) Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS, Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care, *Arch Intern Med*. 2003, **163**, 2625-2631.
- 8) Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R, Meier CR, Hersberger KE, Management of drug-interaction alerts in community pharmacies, *J Clin Pharm Ther*, 2007, **32**, 133-142.
- 9) van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M, Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry, *J Am Med Inform Assoc*, 2006, **13**, 138-147.

〔木村 丈司〕

10

薬剤師による薬物相互作用マネジメントの遵守率に影響を与える要因にはどのようなものがあるか？また、薬物相互作用への介入時に注意すべき点は何か？

POINT

- 薬剤師による薬物相互作用マネジメントの遵守率に対して影響を与える因子としては、薬物相互作用の種類やマネジメント方法、薬剤数等があり、その他にも、医師や薬剤師の態度や行動、コミュニケーションの質も、遵守率を低下させる潜在的な要因となる。
- 薬物相互作用への介入にあたっては、薬剤を変更しても治療効果が担保できるかどうか、有害事象は問題ないか、また薬物相互作用以外の臨床アウトカムを悪化させる要因にも注意が必要である。

Buurma らによる、オランダの地域薬局における薬物相互作用に関するガイドラインの遵守率および遵守できない要因を調査した研究では、149の薬局から収集された評価可能であった610件の薬物相互作用のうち、ガイドラインの遵守率は69.3%であったことが報告されている¹⁾。遵守率は薬物相互作用の組み合わせやマネジメント方法、薬剤数によっても大きく異なった。例えば、マネジメント方法が代替薬への変更のみに限られる場合は遵守率が低いが、代替薬への変更以外にも利用可能な代替法がある場合には遵守率が高かった。考察ではその他の遵守率を低下させる潜在的な要因として、医師や薬剤師の態度や行動、コミュニケーションの質が挙げられている。実際の医療現場で薬物相互作用をマネジメントするにあたっては、このような要因も介入に影響を与える可能性がある。

薬物相互作用へ介入を行うにあたっては、その介入が臨床アウトカムに与える影響についても注意が必要である。Roblek らは、心不全で入院し臨床的に重要な薬物相互作用を有する患者を対象として、薬剤師による予め指定された標準的なアドバイスのみを受ける群（対照群）と、標準的なアドバイスに加え薬物相互作用に関する特異的なアドバイスを受ける群（介入群）に均等に割り付け、退院時における臨床的に重要な薬物相互作用の数や臨床アウトカムを検証したランダム化二重盲検比較試験を報告している²⁾。結果として、対象患者51人に66件の臨床的に重要な薬物相互作用がみられ、退院時において薬物相互作用を有した患者数および薬物相互作用の数は、介入群（n = 26）で対照群（n = 25）と比較し有意に少なかった（8人 vs. 18人および10件 vs. 31件）。一方で、6ヵ月の追跡期間中の再入院または死亡患者数に両群間で有意な差は見られなかった（9人 vs. 11人）。臨床アウトカムに差がみられなかった要因として、考察ではサンプルサイズが小さかったことや追跡期間が短かったことが挙げられているが、薬物相互作用に対する介入がアウトカムに与える影響が小さかった可能性もある。臨床的に重要な薬物相互作用は臨床アウトカムを悪化させる可能性があるため^{3,4)}、そのマネジメントは重要である。しかしながら、その介入によりかえって臨床アウトカムが悪化するといったことがないように、原因薬剤を変更・中止するにあたっては、薬剤を変更しても治療効果が担保できるかどうか、有害事象は問題ないか、また薬物相互作用以外の臨床アウトカムを悪化させる要因にも注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Buurma H, Schalekamp T, Egberts AC, De Smet PA, Compliance with national guidelines for the management of drug-drug interactions in Dutch community pharmacies, *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 2024-2031.
- 2) Roblek T, Deticek A, Leskovar B, Suskovic S, Horvat M, Belic A, Mrhar A, Lainscak M, Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug-drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial, *Int J Cardiol*, 2016, **203**, 647-652.
- 3) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*, 2004, **329**, 15-19.
- 4) Moura CS, Acurcio FA, Belo NO, Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization, *J Pharm Pharm Sci*, 2009, **12**, 266-272.

〔木村 丈司〕

POINT

- 新生児や小児，高齢者，妊婦，腎機能低下者，肝機能低下者，心機能低下者，薬物動態に影響するゲノム変異をもつ患者では，薬物動態や薬物感受性が一般の患者集団とは異なることがある。
- 特別な背景をもつ集団では薬物相互作用の予測が難しいケースが多いため，基本的な薬物動態の特徴を理解し，臨床上問題となる薬物相互作用を見逃さないよう注意する。
- 相互作用の中でも，特に，不十分な薬物血中濃度が治療上の大きな不利益の原因となる，又は，薬物血中濃度の高値が重篤な副作用の原因となるケースでは，適切な対応が薬剤師に求められる。

新生児や小児，高齢者，妊婦，腎機能低下者，肝機能低下患者，心機能低下者，薬物動態に影響するゲノム変異をもつ患者では，薬物動態や薬物感受性が一般の患者集団とは異なることがある。このような特別な背景をもつ患者における薬物動態の特徴を表にまとめた。薬物動態が変動するこれらの集団では，薬物相互作用の予測が難しいケースが多いため，基本的な考え方を身につけ，臨床上問題となる薬物相互作用を見逃さないよう注意する必要がある。なかでも，不十分な薬物血中濃度が治療上の大きな不利益の原因となる，又は，薬物血中濃度の高値が重篤な副作用の原因となる相互作用への適切な対応が薬剤師に求められる。

例えば，造血幹細胞移植や臓器移植時の免疫抑制療法に使用されるタクロリムス（プログラフ[®]，グラセプター[®]）は，不十分な血中濃度では急性拒絶反応や移植片対宿主病（GVHD）の原因となる。一方で，感染予防で使用されるアゾール系抗真菌薬であるポリコナゾールやイトラコナゾール等のCYP 3A4の強力な阻害薬の併用は，タクロリムスの血中濃度を大きく上昇させる原因となり，免疫抑制効果の増大による感染症のリスク，腎機能障害のリスクを増加させることになる。また，GVHD等による肝機能低下もタクロリムスの血中濃度を上昇させる原因となる。さらに，タクロリムスの代謝にはCYP3A5が関与しており，CYP 3A5のゲノム変異の存在も薬物代謝能の個人差の要因である。したがって，タクロリムスについては，移植後初期は頻回に薬物血中濃度をモニタリングすることが望ましいとされる（プログラフ[®]添付文書）。

特別な背景をもつ患者として，ゲノム変異の保有者，腎機能低下者，肝機能低下者，高齢者，妊婦・授乳婦の相互作用の考え方について，第12 - 16項にまとめた。

表 特別な背景をもつ患者における薬物動態の特徴

特別な背景	薬物動態に関連する特徴
薬物動態に影響するゲノム変異の保有者	薬物代謝酵素（CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1）の発現量低下. 肝細胞に発現するトランスポーターである OATP1B1 の発現量低下.
腎機能低下者	糸球体濾過量や尿細管分泌量の低下による腎排泄型薬物の血中濃度上昇. 血漿アルブミンの減少や尿毒症物質とアルブミンとの結合による遊離形薬物濃度分率の上昇. 尿毒症物質の増加により CYP3A4 活性が低下する可能性.
肝機能低下者	肝代謝酵素（CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4）の活性低下. 肝血流量の低下. 肝細胞の減少. 肝細胞への薬物取り込み量の減少. アルブミンの産生低下による遊離形薬物濃度分率の上昇.
心機能低下者	消化管, 肝臓, 腎臓での血流低下による間接的な薬物動態への影響. 浮腫による薬物の分布容積増大. 慢性的な酸素不足により CYP 活性が低下する可能性.
高齢者	腎機能, 肝機能, 心機能の低下. 体重に占める脂質の割合が高く, 脂溶性薬物の分布容積が増加. 血漿アルブミン低下による遊離形薬物濃度分率の上昇.
新生児, 未熟児	胃酸分泌低下による薬物吸収の低下. 体重に占める水分の割合が高く, 水溶性薬物が分布容積増加. 血漿中アルブミン濃度低下による遊離形薬物濃度分率の上昇. 一部の CYP 活性の低下および腎機能低下.
乳幼児	糸球体で濾過される体重当たりの血漿量が多く, 成人に比べ腎排泄型薬物の全身クリアランスが大きい.
妊婦（妊娠後期）	血漿容積増加に伴う薬物の分布容積増加. 血漿中アルブミン濃度低下による遊離形薬物濃度の上昇. 腎血流量の増加.

〔岩本 卓也〕

12

薬物相互作用に関して、 注意すべきゲノム変異は？

POINT

- CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, UGT1A1, OATP1B1 (*SLCO1B1*) は、薬物動態に影響するゲノム変異が知られており、日本人でも問題となる。
- ゲノム変異は相互作用の被疑薬、阻害薬 / 誘導薬の体内動態を変動させ、相互作用の強度に影響する。
- 薬物動態に関するゲノム変異や PM, IM の頻度を把握することは、相互作用の強度や副作用の予測に役立つ。

ゲノム変異が薬物動態に大きな影響を与える代謝酵素とトランスポーターの分子種として、CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, UGT1A1, OATP1B1 (*SLCO1B1*) がある¹⁾。それぞれの代表的な基質を表に示した。これら代謝酵素や薬物トランスポーターが主要消失経路である相互作用の被疑薬、阻害薬 / 誘導薬を使用する場合には、あらかじめ、日本人における poor metabolizer (PM) や intermediate metabolizer (IM) の割合、そして、PM のみに注意を払う必要があるのか、それとも PM, IM 両者に注意する必要があるのかを把握することで、相互作用の強度や副作用の危険性をある程度予想することが可能となる。ゲノム変異の情報については、スタンフォード大学が管理する web サイト PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ガイドライン、DPWG (Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group) ガイドライン等から入手することができる。それらは、ゲノム変異に対応した各薬物 (表 1) の推奨投与量が記載されており、日常診療における参考になる。

表 1 PharmGKB に掲載されている薬理ゲノムと薬物との組み合わせ (抜粋して記載)

ゲノム	薬物
<i>CYP2C19</i>	エスシタロプラム, クロピドグレル, オメプラゾール, エソメプラゾール, セルトラリン, ポリコナゾール
<i>CYP2D6</i>	アミトリプチリン, アトモキセチン, クロミプラミン, コデイン, フレカイニド, フルボキサミン, イミプラミン, メトプロロール, ノルトリプチリン, オンダンセトロン, オキシコドン, パロキセチン, タモキシフェン, ترامドール, トリミプラミン, ベンラファキシン
<i>CYP3A5</i>	タクロリムス
<i>UGT1A1</i>	イリノテカン, アタザナビル
<i>SLCO1B1</i>	シンバスタチン

ゲノム変異が関与する相互作用の例を挙げると、CYP2C19、CYP3A4/5で主に代謝を受けるランソプラゾールとCYP3A4/5で代謝されるタクロリムスとの相互作用は、*CYP2C19* および *CYP3A5* の変異アレルを保有している患者に起きやすいとされる^{2,3)}。この状況では、ランソプラゾールの代謝がCYP3A優位となり、タクロリムスのCYP3A代謝に強く影響するためとされる。また、表1に記載した選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）であるエスシタロプラムは、CYP2C19で主に代謝されるだけでなく、CYP2D6阻害作用を併せ持つ。CYP2D6により代謝される薬物は抗うつ薬をはじめ多く存在することから、エスシタロプラムとの相互作用については、*CYP2C19* および *CYP2D6* の両者のゲノム変異が影響することを理解しておく必要がある。その他、抗がん剤イリノテカンの抱合代謝に関わる*UGT1A1*については、*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では、抱合代謝が遅延することによりイリノテカンの血中濃度が上昇する。*UGT1A1*阻害作用をもつ薬物との併用は、特に*UGT1A1*に変異をもつ患者において骨髄抑制や下痢の副作用に注意する必要がある。

表2に添付文書の薬物動態の項目にゲノム変異の情報が記載されている薬物とその主な相互作用を表にまとめた。ゲノム変異を持つ患者への推奨投与量は明記されていない薬剤がほとんどであるが、エスシタロプラム（レキサプロ錠）の用法用量には、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10 mgを上限とすることが望ましいと記載されている。また、*CYP2C9*変異をホモ接合体でもつ患者は日本人ではわずかであるが、日本人218例を対象とした*CYP2C9*の研究では、Ile359→Leu359のホモ接合体（*CYP2C9*3/*3*）は存在しなかったが、Leu359のヘテロ接合体（*CYP2C9*1/*3*）は218例中9例（4.1%）存在したとの報告がある（セレコックス錠 添付文書）。この研究では、セレコキシブの体内動態について研究されており、*CYP2C9*1/*3*をもつ健常成人では、野生型と比べセレコキシブのAUCが1.6倍であったと報告されている（セレコックス錠 添付文書）。セレコキシブは、相互作用の被疑薬または、阻害薬になる可能性があるため、*CYP2C9*1/*3*を保有する患者では、フルコナゾール等のCYP2C9阻害薬との併用や、ワルファリン等のCYP2C9基質との併用に注意する必要がある（表2）。また、CYP2A6についてもレトロゾールについて添付文書に記載がある。ここでは、閉経後乳癌患者にレトロゾール2.5 mgを1日1回反復経口投与したときの平均血漿中トラフ濃度を比較しており、CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝型（*CYP2A6*4*、*CYP2A6*7*、*CYP2A6*9*、*CYP2A6*10*）同士の組み合わせを有する群（SM群6名）では、野生型である*CYP2A6*1A*あるいは*CYP2A6*1B*を有する群（EM群14名）と比較して、約2倍高かったと報告されている（フェマーラ錠 添付文書）。CYP2A6を阻害する薬物は少ないが、レトロゾールはCYP2A6に加え、CYP3A4による代謝を受けることから、*CYP2A6*のSM群ではCYP3A4阻害薬との併用に注意する必要がある（表2）。

表2 添付文書にゲノム変異の情報が記載されている薬物（ゲノム変異に影響を受ける基質）とその薬物の主な相互作用

一般名（医薬品名）	ゲノム変異	主な相互作用
アトモキセチン （ストラテラカプセル）	CYP2D6	<u>パロキセチン等（併用注意）</u> これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、アトモキセチン濃度が上昇する。
イリノテカン （カンプト点滴静注）	UGT1A1	<u>アタザナビル（併用禁忌）</u> UGT 阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、イリノテカンの代謝が遅延する。
エスシタロプラム （レクサプロ錠）	CYP2C19	<u>オメプラゾール、ランソプラゾール等（併用注意）</u> エスシタロプラムの代謝（CYP2C19）が阻害される。 <u>三環系抗うつ剤、フレカイニド、メトプロロール等（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2D6）が阻害される。
エスフルルビプロフェン （ロコアテープ）	CYP2C9	<u>フルコナゾール等（併用注意）</u> エスフルルビプロフェンの代謝（CYP2C9）が阻害される。
オメプラゾール （オメプラール錠）	CYP2C19	<u>フェニトイン、ジアゼパム、ワルファリン等（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2C19）が阻害される。 <u>ポリコナゾール（併用注意）</u> オメプラゾールの代謝（CYP2C19）が阻害される。
クロピドグレル （プラビックス錠）	CYP2C19	<u>セレキシパグ（併用禁忌）</u> クロピドグレルのグルクロン酸抱合体が CYP2C8 を阻害し、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制される。 <u>レパグリニド（併用注意）</u> CYP2C8 を阻害することによりレパグリニドの代謝が抑制される。
セレコキシブ （セレコックス錠）	CYP2C9	<u>フルコナゾール等（併用注意）</u> セレコキシブの代謝（CYP2C9）が阻害される。 <u>ワルファリン等（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2C9）が阻害される。
テトラベナジン （コレアジン錠）	CYP2D6	<u>パロキセチン、キニジン等（併用注意）</u> これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、テトラベナジンの活性代謝物の濃度が上昇する。
ベンラファキシン （イフェクサー SR カプセル）	CYP2D6	<u>シメチジン（併用注意）</u> ベンラファキシンの代謝（CYP2D6）が阻害される。 <u>リスベリドン（併用注意）</u> これらの代謝（CYP2D6）が阻害される。
ポリコナゾール （ブイフェンド錠）	CYP2C19	<u>エファビレンツ、ピモジド、キニジン、エルゴタミン、トリアゾラム等（併用禁忌）</u> これらの薬剤の代謝（CYP3A4）を阻害する。 <u>シクロスポリン、タクロリムス、オキシコドン等（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP3A4）を阻害する。 <u>オメプラゾール（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害する。
ラコサミド （ビムパット錠）	CYP2C19	記載なし
ランソプラゾール （タケブロンカプセル）	CYP2C19	<u>フェニトイン、ジアゼパム（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2C19）を阻害することが、オメプラゾールで報告されている。
レトロゾール （フェマーラ錠）	CYP2A6	<u>メトキサレン等（併用注意）</u> レトロゾールの代謝（CYP2A6）が阻害される。 <u>アゾール系抗真菌剤等（併用注意）</u> レトロゾールの代謝（CYP3A4）が阻害される。
ロルノキシカム （ロルカム錠）	CYP2C9	<u>ワルファリン、トルブタミド等（併用注意）</u> これらの薬剤の代謝（CYP2C9）が阻害される。

【参考文献】

- 1) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y, Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27, 9-54.
- 2) Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, Uemoto S, Inui K, Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 23,134-138.
- 3) Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Katayama N, Okuda M, Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A4 heterozygous mutations, *Clin Ther*, 2011, 33, 1077-1080.

〔岩本 卓也〕

POINT

- 腎機能低下者では、腎排泄率が高い薬物の血中濃度が高値になりやすく、代謝や排泄を遅延させる阻害薬との併用により、さらに薬物血中濃度が上昇し、副作用の危険性が高まる。
- 腎疾患の患者では、血漿アルブミンの減少や尿毒症物質の蓄積によって、薬物の蛋白結合率が低下し、遊離形薬物濃度分率が上昇することがあることから、蛋白結合率が高い薬物による相互作用に注意する必要がある。
- 透析の実施は、薬物動態に大きく影響することから、薬物相互作用においても問題となる。

腎機能低下は、多くの薬の体内動態に影響を与え、影響の大きさは薬の種類や腎機能低下の程度によって異なる。一般に、腎機能低下者では、腎排泄率が高い薬物の血中濃度が高値になりやすく、代謝や排泄を遅延させる阻害薬との併用が重なると、薬物血中濃度はさらに上昇し、副作用発現の危険性が高まる。一旦高い血中濃度になってしまった薬物は体外に除去することが困難なため、薬物相互作用の影響について適切に判断する必要がある。また、薬物相互作用の強度は、阻害薬の濃度にも依存するため、腎排泄型の阻害薬との併用には注意する必要がある。例えば、肺癌治療で使用されるペメトレキセドは腎排泄型の薬物であり、クレアチニン・クリアランス 45 mL/min 未満の患者には投与を避けることが望ましいとされる。そして、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用は併用注意とされる¹⁾。インタビューフォームには、クレアチニン・クリアランス 45-79 mL/min の患者に消失半減期が短い NSAIDs を併用する場合には、ペメトレキセド投与の 2 日前から使用後 2 日目までの 5 日間ではできるだけ使用を避ける必要があると記載されている。さらに、消失半減期の長い NSAIDs では、両者の併用を避ける期間はさらに延長し、ペメトレキセド投与の 5 日前から投与 2 日後の 8 日間となる²⁾。この相互作用の可能性に関連して、尿細管に発現する OAT3 によるペメトレキセドの輸送は、NSAIDs により阻害されることが *in vitro* 実験で確認されている³⁾。

添付文書の禁忌の欄に「腎機能障害のある患者」および「相互作用」の記載がある医薬品を表にまとめた。肺動脈性肺高血圧症治療薬のリオシグアトは、CYP3A、CYP1A1 および P-gp、BCRP の基質であり、アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤との併用により全身クリアランスが低下するため併用は禁忌であり、CYP3A 阻害薬であるマクロライド系抗菌薬とは併用注意とされている。一方、高脂血症治療薬であるペマフィブラートでは、腎機能障害者での薬物の排泄低下は認められていないが、OATP1B1、CYP3A4 を阻害するシクロスポリンとの併用により血中濃度が上昇し、腎機能低下者では急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症の危険性が高まるため、禁忌とされている。

腎疾患の患者では、血漿アルブミンの減少や尿毒症物質の蓄積によって、薬物の蛋白結合率が低下し、遊離形薬物濃度分率が上昇する。そのため、蛋白結合率が高い薬物を含む相互作用には注意が必要となる場合がある。NSAIDs についても蛋白結合率が高い薬物であり、腎疾患に伴う遊離形薬物濃度分率の上昇

は相互作用の影響を大きくする可能性がある。また、尿毒症物質がCYPやUDP グルクロン酸転移酵素の活性を *in vitro* 試験で抑制することや⁴⁾、尿毒症により低下していたCYP3A4活性が透析の実施により著しく回復したことが報告されている⁵⁾。このように、透析の実施は薬物動態に大きく影響を与えることから、薬物相互作用においても問題となる。そのため、相互作用に関わる薬物の透析除去率を把握し、相互作用の大きさを予測する必要がある。近年の血液透析膜は、カリウムイオン、尿素、クレアチニンの他、尿毒症物質を除去するために篩サイズの大きなハイフラックス膜を用いることが主流となっている。透析により尿毒症物質が除去されると、低下していた蛋白結合率が上昇し、また、抑制されていた代謝酵素活性が回復することで、相互作用の強度に影響する可能性がある。

表 禁忌の欄に「腎機能障害のある患者」および「相互作用」が記載されている医薬品

一般名 (医薬品名)	禁忌 (腎機能低下者)	禁忌 (相互作用)	相互作用の機序
ソホスブビル レジパスビル (ハーボニー配合錠)	重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m ²) 又は透析を必要とする腎不全の患者	カルバマゼピン, フェニトイン, リファンピシン, セイヨウオトギリソウ含有食品	レジパスビル及びソホスブビルはトランスポーター (P-gp, BCRP) の基質であり, 強力な P-gp の誘導作用を持つ併用薬により血中濃度が低下する。
ソホスブビル (ソバルディ錠)	重度の腎機能障害 (eGFR < 30mL/分/1.73m ²) 又は透析を必要とする腎不全の患者	カルバマゼピン, フェニトイン, リファンピシン, セイヨウオトギリソウ含有食品	ソホスブビルはトランスポーター (P-gp, BCRP) の基質であり, 強力な P-gp の誘導作用を持つ併用薬により血中濃度が低下する。
ナラトリプタン (アマージ錠)	重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者	エルゴタミン, エルゴタミン誘導体含有製剤, 他の5-HT _{1B} /1D受容体作動薬	5-HT _{1B} /1D受容体作動薬との薬理的相加作用により, 相互に作用 (血管収縮作用) が増強する。
パリペリドン (インヴェガ錠)	中等度から重度の腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 50mL/分未満) [本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある]	アドレナリン (アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β 受容体の刺激剤であり, 本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強する。
パリペリドン (ゼプリオン水懸筋注)	中等度から重度の腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 50mL/分未満)	アドレナリン (アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)	
ペマフィブラート (パルモディア錠)	中等度以上の腎機能障害のある患者 (目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上) [横紋筋融解症があらわれることがある。]	シクロスポリン, リファンピシン	シクロスポリンによるOATP1B1, OATP1B3, CYP2C8, CYP2C9及びCYP3Aの阻害作用, リファンピシンによるOATP1B1阻害作用。
ベンラファキシン (イフェクサーSRカプセル)	重度の腎機能障害 (糸球体ろ過量 15mL/min 未満) のある患者又は透析中の患者	モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤, セレギリン	MAO阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害。
リオシグアト (アデムパス錠)	重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満) のある又は透析中の患者	硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤, ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害剤, アゾール系抗真菌剤, HIVプロテアーゼ阻害剤, オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	細胞内cGMP濃度が増加し, 降圧作用が増強する。CYP分子種 (CYP1A1, CYP3A等) 及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。

リン酸ジソピラミド (リスモダンカプセル)	透析患者を含む重篤な腎機能 障害のある患者	スパルフロキサシン, モキシ フロキサシン, トレミフェン, バルデナフィル, アミオダロ ン, エリグルスタット, フィ ンゴリモド	併用によりQT延長作用が相 加的に増強する, または, 不 整脈を増強するおそれ.
--------------------------	--------------------------	---	---

【参考文献】

- 1) 医薬品添付文書アリムタ注射用 100mg, 500mg 2014年1月改訂(第9版)
- 2) 医薬品インタビューフォーム アリムタ注射用 100mg, 500mg 2015年1月(第10版)
- 3) Kurata T, Iwamoto T, Kawahara Y, Okuda M, Characteristics of pemetrexed transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, **29**, 148-153.
- 4) Barnes KJ, Rowland A, Polasek TM, Miners JO, Inhibition of human drug-metabolising cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in vitro by uremic toxins. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, **70**, 1097-1106.
- 5) Nolin TD, Appiah K, Kendrick SA, Le P, McMonagle E, Himmelfarb J, Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 2363-2367.

〔岩本 卓也〕

POINT

- Child 重症度分類 B, C の肝疾患では、薬物代謝が低下することが多く、薬物相互作用の強度にも影響することが考えられる。
- 肝疾患時には、CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, OATP1B1 の機能が低下すると報告されており、関連する相互作用の被疑薬や阻害薬 / 誘導薬の血中濃度が上昇し、相互作用の強度が増大する可能性がある。
- 肝硬変時にみられる血漿蛋白質の低下、閉塞性黄疸時にみられる高ビリルビン血症や胆汁酸の増加は、遊離形薬物濃度分率を上昇させる原因となり、相互作用の強度に影響する可能性がある。

肝機能が低下すると、薬物代謝に関与する酵素活性の低下、肝血流量の低下、肝細胞への薬物取り込み量の減少、肝細胞の減少、アルブミンの産生低下に伴う血漿中における薬物の蛋白結合率の低下が起これ、薬物動態が変動する。いずれの薬物動態への影響も、相互作用の被疑薬や阻害薬 / 誘導薬の血中濃度を上昇させる方向に働き、相互作用が増強する結果、副作用等の危険性が高まる。特に、Child 重症度分類 B（中等度）、C（最重度）になると、薬物代謝が低下することが多く¹⁾、肝代謝依存性の高い薬物、特に消失半減期の長い薬物を使用する際には注意が必要である。肝疾患時には、CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 による薬物代謝は低下するが^{2,3)}、低下の大きさは薬物の種類や肝障害の重症度によってかなり異なるようである。リバーロキサバン 10 mg を単回投与した際の AUC は、健康成人と比較して、Child 重症度分類 A（軽度）では上昇がわずかであったが、Child 重症度分類 B では 2.27 倍に上昇したとの報告がある。リバーロキサバンの肝臓での水酸化は主に CYP3A4, CYP2J2 が関与しており、肝障害による AUC の上昇にはこれら CYP の機能低下が影響している可能性がある⁴⁾と考察されている。

添付文書の禁忌の欄に Child-Pugh 分類および相互作用薬の記載がある医薬品を表にまとめた。該当する医薬品は、CYP3A4, P-gp, OATP1B1, BCRP の基質、あるいは、それらの阻害薬が多い。HIV 感染症や C 型慢性肝炎に使用される抗ウイルス化学療法薬であるリトナビルは、強力な CYP3A4 阻害作用を持つため、基質薬であるアスナプレビル、ベクラブビル、グラゾプレビル、エプレレノン、シルデナフィル、リバーロキサバン等の血中濃度を大きく増加させる危険性がある。また、OATP1B1 を強力に阻害するシクロスポリンは、基質であるアスナプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラート等の血中濃度を上昇させる危険性がある。

また、肝硬変時にみられる血漿蛋白質の低下は、蛋白結合率の高い薬物の遊離形薬物濃度分率の割合を増加させ、相互作用の強度を増大させる。さらに、閉塞性黄疸時にみられる高ビリルビン血症や血漿中の胆汁酸の増加は、血漿蛋白質の薬物親和性を低下させ、遊離形薬物濃度分率の上昇を招くことも想定される。一方、トランスポーターを介した相互作用への影響については、OATP1B1 の発現量が原発性胆汁性肝硬変患者で低下すると報告されていることから⁵⁾、シクロスポリン等による OATP1B1 阻害作用は、スタチン系薬物等の基質の肝臓への取り込みをさらに低下させる可能性がある。

表 禁忌の欄に Child-Pugh 分類および禁忌薬が記載されている医薬品 (2018 年 12 月時点)

一般名 (医薬品名)	禁忌 (Child-Pugh 分類)	禁忌 (薬物相互作用)
アスナプレビル・ ダクラタスビル・ ベクラブビル (ジメンシー配合錠)	中等度以上 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者 [アスナプレビルの血中濃度が上昇する.]	アゾール系抗真菌剤イトラコナゾール, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, ポリコナゾール, ミコナゾール, クラリスロマイシン, エリスロマイシン, ジルチアゼム, ベラパミル, コピシスタット含有製剤, テラプレビル, リトナビル, アタザナビル, インジナビル, サキナビルメシル, ダルナビル, ネルフィナビル, ホスアンプレナビル, ロピナビル/リトナビル, オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル, リファンピシン, リファブチン, フェニトイン, ホスフェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, デキサメタゾン, モダフィニル, エファビレンツ, エトラピリン, ネビラピン, ポセンタン, セイヨウオトギリソウ, シクロスポリン, フレカイニド, プロパフェノン
アセナピン (シクレスト舌下錠)	重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [血中濃度が上昇することがある.]	アドレナリン (アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)
エプレレノン (セララ錠)	重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当) のある患者 [高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある.]	カリウム保持性利尿薬, イトラコナゾール, リトナビル及びネルフィナビル
オムビタスビル・ パリタプレビル・ リトナビル (ヴィキラックス配合錠)	中等度以上 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝機能障害のある患者	アゼルニジピン, トリアゾラム, ミダゾラム, プロナンセリン, ビモジド, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン, メチルエルゴメトリン, シルденаフィル, タダラフィル, リバーロキサバン, バルデナフィル, リオシグアト, シンバスタチン, アトルバスタチン, カルバマゼピン, フェニトイン, ホスフェニトイン, フェノバルビタール, リファンピシン, エファビレンツ, セイヨウオトギリソウ, エチニルエストラジオール含有製剤
グラゾプレビル (グラジナ錠)	中等度又は重度 (Child-Pugh 分類 B 又は C) の肝機能障害のある患者 [グラゾプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある.]	シクロスポリン, アタザナビル, ダルナビル, ロピナビル・リトナビル, サキナビル, カルバマゼピン, フェニトイン, ホスフェニトイン, フェノバルビタール, リファブチン, セイヨウオトギリソウ含有食品, エファビレンツ, リファンピシン
グレカプレビル・ ピブレンタスビル (マヴィレット配合錠)	重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害のある患者	アタザナビル, アトルバスタチン, リファンピシン
シルденаフィル (レバチオ錠)	重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C)	リトナビル含有製剤, ダルナビル含有製剤, インジナビル, イトラコナゾール, テラプレビル及びコピシスタット含有製剤, アミオダロン塩酸塩 (経口剤), 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤
ペマフィブラート (パルモディア錠)	重篤な肝障害, Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある.]	シクロスポリン, リファンピシン
ミラベグロン (ベタニス錠)	重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 10 以上) [血中濃度が過度に上昇するおそれがある.]	フレカイニド, プロパフェノン
リバーロキサバン (イグザレト錠)	中等度以上の肝障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C に相当) のある患者 [出血の危険性が増大するおそれがある.]	HIV プロテアーゼ阻害剤, コピシスタットを含有する製剤, アゾール系抗真菌剤

【参考文献】

- 1) Shiffman ML, Luketic VA, Sanyal AJ, Thompson EB, Use of hepatic lidocaine metabolism to monitor patients with chronic liver disease, *Ther Drug Monit*, 1996, **18**, 372-377.
- 2) George J, Liddle C, Murray M, Byth K, Farrell GC, Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease-specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol*. 1995, **49**, 873-881.
- 3) Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, Branch RA, Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006, **80**, 235-245.
- 4) Kubitza D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W, Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013, **76**, 89-98.
- 5) Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M, Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis, *J Hepatol*. 2003, **38**, 717-727.

〔岩本 卓也〕

POINT

- 高齢者では、多剤併用による相互作用が問題となる。
- 高齢者では、加齢に伴う筋力低下および腎機能や心肺機能低下による循環動態、呼吸機能の低下により、薬物による有害事象が生じやすい。
- 高齢者では、相互作用の被疑薬や阻害薬 / 誘導薬の血中濃度が上昇しやすく、相互作用に関連する副作用の頻度と重症度が高くなる。

高齢者では、一人当たりの疾患の数が多く、使用している薬剤の種類が増加する傾向にある。85歳以上を対象とした多施設調査では、平均4.5種類の薬剤を使用しており、1年以内の死亡との関連性のある要因として、共存疾患数、退院時に6種類以上の薬剤を使用、ベンゾジアゼピン系薬やNSAIDsの使用、血清アルブミン3.4 g/dL未満、ヘモグロビン10 g/dL未満等が挙げられている¹⁾。このように、高齢者では多剤併用による相互作用が生じる確率が高く、認知機能低下によるアドヒアランスの低下は、さらに相互作用の問題を大きくしている。また、加齢に伴う筋力低下および腎機能や心肺機能低下による循環動態、呼吸機能の低下は、ベンゾジアゼピン系薬や循環動態に影響する薬物による有害事象のリスクとなる。

高齢者の疾患・病態上の問題が有害事象の発現に繋がるが、特に、薬物動態の変化による薬物血中濃度の上昇と多剤併用（相互作用を含む）が2大要因とされる。高齢者では生理機能が低下しており、薬物の全身クリアランスが低下しやすい。その要因として、加齢による腎血流量、糸球体濾過量および尿細管分泌に起因する腎クリアランスの低下の影響が大きい。また、加齢による肝血流量の低下、CYP代謝（CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4）活性の低下により、肝クリアランスが低下することがある。CYP1A2の基質であるテオフィリンの全身クリアランスが高齢者で低下することが報告されている²⁾。その他、高齢者では、脂溶性薬物の蓄積性、血漿アルブミン低下による遊離形薬物濃度分率の上昇、心機能低下もみられる。これらの薬物動態の変動要因により、高齢者では、相互作用の被疑薬や阻害薬 / 誘導薬の血中濃度が上昇しやすい。さらに、高齢者ではワルファリンに対する感受性が亢進することが報告されており³⁾、カペシタビン等のフルオロウラシル系薬物⁴⁾やアミオダロンとの併用にも注意する必要がある。

表に高齢者での使用頻度が高く注意が必要なCYPが関与する相互作用を示した⁵⁾。精神神経用薬では、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは、CYP1A2を強く阻害するフルボキサミンとの併用は禁忌である。また、オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントは、クラリスロマイシン等のCYP3Aを強く阻害する薬物との併用が禁忌である。SSRIであるパロキセチンは、CYP2D6を強く阻害することから、相互作用への注意が必要とされる。高血圧治療薬では、Ca拮抗薬の多くが主にCYP3Aで代謝されるため、CYP3Aを阻害する薬物との併用に注意する必要がある。糖尿病治療におけるSU薬やナテグリニドは主にCYP2C9で代謝されるため、CYP2C9阻害薬との併用に注意する。脂質異常症治療薬では、シンバス

タチン、アトルバスタチンは主に CYP3A、フルバスタチンは主に CYP2C9 で代謝されるため、それぞれの CYP 阻害薬との併用によりスタチン系薬の濃度が上昇し、横紋筋融解症のリスクが高くなることにも注意が必要である。また、OATP1B1 を阻害するシクロスポリンは、スタチン系薬の肝内取り込みを阻害するため、ロスバスタチン、ピタバスタチンとの併用は禁忌である。抗凝固療法として使用される直接経口抗凝固薬は、P-gp 阻害薬との相互作用に注意する必要がある。ダビガトラン、リバーロキサバンでは、アゾール系抗真菌薬との併用が禁忌とされる。消炎鎮痛薬として汎用される NSAIDs は、上部消化管出血や腎機能を低下させるリスクが高いので、高齢者への使用は慎重に検討する必要がある。メトトレキサート、リチウム、ジギタリス製剤では、NSAIDs との併用により腎排泄が遅延し、薬理作用が増強する危険性がある。また、NSAIDs は血管拡張作用やナトリウム利尿作用を有するプロスタグランジンの合成阻害作用により、ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の降圧効果を減弱させる可能性がある。さらに、NSAIDs とキノロン系抗菌薬とを併用すると、キノロン系抗菌薬による GABA 受容体の応答抑制作用によりけいれん閾値が低下し、けいれんを誘発する危険性もある。

4 剤以上の薬を服用している 65 歳以上の患者（一般病院 7 施設）を対象とした海外の研究では、15-17% に 4 剤以上の薬剤が投与されており、1 人当たり平均 1.52-1.55 の相互作用が確認されていた。なかでも、NSAIDs が関与する相互作用の頻度が最も高く、心不全や心不全の予後に影響する基礎疾患（糖尿病、高血圧、心房細動）をもつ患者への投薬が問題となることが多いようである。頻度の高い相互作用の組み合わせは、ACE 阻害薬と NSAIDs、利尿薬と NSAIDs、SSRI と NSAIDs、糖尿病治療薬と β 遮断薬が上位であった⁶⁾。

以上のように高齢者では、相互作用の影響が大きく出現することを念頭に、薬物治療を経過観察する必要がある。有害事象を早期発見するために、危険因子となる多剤服用の状況、認知症、視力低下、難聴、コミュニケーション障害、抑うつ、意欲低下、低栄養、臓器機能障害の存在を把握し、定期的に服薬アドヒアランス、薬効、肝機能、腎機能、薬物血中濃度（TDM 対象薬）を確認する必要がある。併せて、相互作用を起こす可能性のある薬剤の組み合わせが処方されている場合には、処方の経緯、患者背景、相互作用により起こりうる作用の重篤度、代替薬に関する情報などを考慮して、処方の適正化を図ることが重要である。

表 CYP の関与する基質, 阻害薬, 誘導薬の代表例 (特に高齢者での使用が想定され注意が必要な薬物)

CYP 分子種	基質	阻害薬	誘導薬
CYP1A2	チザニジン ラメルテオン デュロキセチン	フルボキサミン シプロフロキサシン メキシレチン	
CYP2C9	ワルファリン フェニトイン グリメピリド グリベンクラミド ナテグリニド ジクロフェナク セレコキシブ フルバスタチン	ミコナゾール フルコナゾール アミオダロン ブコローム	リファンピシン
CYP2C19	ボリコナゾール オメプラゾール ランソプラゾール	フルボキサミン ボリコナゾール フルコナゾール	リファンピシン
CYP2D6	デキストロメトルファン ノルトリプチリン マプロチリン メトプロロール アトモキセチン トルテロジン	パロキセチン テルビナフィン シナカルセト ミラベグロン デュロキセチン	
CYP3A	トリアゾラム アルプラゾラム, プロチゾラム スポレキサント シンバスタチン アトルバスタチン ニソルジピン フェロジピン アゼルニジピン ニフェジピン リバーロキサバン チカグレロル エブレレノン	イトラコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール フルコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル グレープフルーツジュース	リファンピシン リファブチン フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン セントジョーンズワート

高齢者の医薬品適正使用の指針 総集編 厚生労働省 2018年5月 より引用

【参考文献】

- 1) Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Suzuki Y, Iguchi A. Underappreciated predictors for postdischarge mortality in acute hospitalized oldest-old patients. *Gerontology*. 2006, **52**, 92-98.
- 2) Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW, Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharm Sci*. 1979, **68**, 1358-1366.
- 3) Routledge PA, Chapman PH, Davies DM, Rawlins MD, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin at steady state. *Br J Clin Pharmacol*. 1979, **8**, 243-247.
- 4) Camidge R, Reigner B, Cassidy J, Grange S, Abt M, Weidekamm E, Jodrell D, Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2005, **23**, 4719-4725.
- 5) 高齢者医薬品適正使用検討会, 高齢者の医薬品適正使用の指針総集編 厚生労働省 2018年5月
- 6) Raschi E, Piccinni C, Signoretta V, Lionello L, Bonezzi S, Delfino M, Di Candia L, Di Castri L, Pieraccini F, Carati D, Poluzzi E, De Ponti F; Emilia-Romagna elderly poly-treated patients research group. Clinically important drug-drug interactions in poly-treated elderly outpatients: a campaign to improve appropriateness in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015, **80**, 1411-1420.

〔岩本 卓也〕

POINT

- 妊娠時には、薬物動態に影響する生理的諸因子が変動するが、一般的に妊娠初期、中期よりも後期で著しい。
- 妊娠後期では、薬物の肝クリアランスおよび腎クリアランスが増加することが多く、薬物の分布容積の増大も重なり、薬物血中濃度は低下傾向となる。
- CYP を介した薬物相互作用を解釈する場合には、「被疑薬、阻害薬 / 誘導薬の血中濃度の変化」と「CYP 活性の変化」の両者を考慮する。TDM 対象薬については定期的に TDM を実施し、投与量が適切かどうか確認する。

妊婦における薬物治療は、妊婦や胎児への効果がリスクを上回る場合に限り行うことが原則である。特に、妊娠 3～9 週は胎児の器官形成期にあたり、薬物による催奇形性の絶対敏感期である。催奇形性が認められている薬物として、サリドマイド、ワルファリン、メトトレキサート、抗てんかん薬、ミコフェノール酸、ビタミン A（大量）、チアマゾール、エトレチナート等がある。妊娠 8～12 週は、大奇形は起こさないが小奇形を起こす可能性があるため、この時期においても薬物治療の必要性を慎重に考える必要がある。また、妊娠 13 週以降（中期以降）では、薬物が経胎盤的に胎児に移行して胎児の体内で作用して生じる胎児毒性を考慮する必要がある。主に妊娠後半期で起きるとされ、テトラサイクリン系抗菌薬による歯牙着色、ACE 阻害薬やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬による胎児腎毒性、アミノグリコシド系抗菌薬による胎児聴力障害、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）による胎児動脈管収縮と新生児肺高血圧症のリスクがある。

妊娠時には、薬物動態に影響する生理的諸因子が変動するが、一般的に妊娠初期、中期よりも後期（妊娠 28～39 週）で著しい。その特徴として、血漿容積増加による薬物の分布容積の増大や血漿アルブミン濃度の低下による遊離形薬物濃度分率の上昇がみられる¹⁾。妊娠後期では、遊離形薬物の肝臓や腎臓への供給増加や循環血流量の増加により、薬物の肝クリアランス、腎クリアランスは増加することが多く、薬物の分布容積の増大も重なり、薬物血中濃度は低下傾向となる。一方、薬物代謝活性への影響は CYP 分子種により様々であり、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A 活性の上昇^{2,4)}、CYP1A2、CYP2C19 活性の低下^{2,3,5)}が知られている。妊娠時における薬物代謝酵素、トランスポーターの機能変動に関する報告を表にまとめた。UGT1A4 については、抗てんかん薬であるラモトリギンおよびその代謝物の薬物動態を指標に評価されており、妊娠前期、中期、後期を通して活性が上昇すると報告されている^{6,7)}。薬物トランスポーターに関する情報は少ないが、P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に関して、妊娠後期では AUC の低下、腎クリアランスおよび尿細管分泌クリアランスが上昇するとの報告がある⁸⁾。また、有機カチオントランスポーター 2 (OCT2) および多剤排出輸送体である MATE1、MATE2-K の基質であるメトホルミンについて、妊娠中期・後期で尿細管分泌クリアランスが上昇することが報告されている⁹⁾。

妊婦の薬物動態に関する報告は、症例数の少ない観察研究が主であることから、十分なエビデンスは揃っ

ていない。しかしながら、妊婦に対してCYPやトランスポーターを介した薬物相互作用を解釈する場合には、想定される「被疑薬、阻害薬/誘導薬の血中濃度の変化」と「CYPやトランスポーターの活性の変化」を考慮した対応が望まれる。また、これらの動態変化には個人差もあるので、TDM対象薬については定期的に薬物血中濃度を測定し、投与量が適切であるか確認する必要がある。

妊婦・授乳婦への薬物治療は、胎児や乳児にも薬物が移行する点に留意する。胎児毒性が報告されている薬物や乳汁移行性の高い薬物については、相互作用の存在についても十分に注意する。一般に、相対的乳児投与量 relative infant dose: RID (%) = 乳児が摂取した薬物量 (mg/kg/日) / 母体が摂取した薬物量 (mg/kg/日) × 100 が10%を超える場合に特に注意する。10%を超える薬物として、アミオダロン、炭酸リチウム、フェノバルビタール、ラモトリギン、メトロニダゾール、モルヒネ等がある。RID (%) が高いラモトリギン投与中は授乳を避ける必要があり(ラミクタール錠 添付文書)、バルプロ酸の併用により血中ラモトリギン濃度が上昇することにも注意が必要である。

表 妊娠時における薬物代謝酵素、トランスポーターの機能変動に関する報告

薬物代謝酵素/ トランスポーター	試験薬	試験薬のクリアランス			クリアランスの指標	文献
		妊娠 前期	妊娠 中期	妊娠 後期		
CYP1A2	Caffeine	↓	↓	↓	分娩後との投与量/AUC比の比較	2)
CYP2D6	Dextromethorphan	↑	↑	↑	分娩後との血漿中(代謝物/試験薬)濃度比の比較	2)
CYP2C9	Phenytoin			↑	妊娠中の試験薬の血漿中濃度低下	4)
CYP2C19	Nelfinavir			↓	分娩後との投与量/AUC比, 血漿中(代謝物/試験薬)濃度比の比較	5)
CYP3A4	Dextromethorphan	↑	↑	↑	分娩後との血漿中(代謝物/試験薬)濃度比の比較	2)
UGT1A4	Lamotrigine	↑	↑	↑	非妊娠時との血清中濃度/投与量比の比較 分娩後との血漿中(代謝物/試験薬)濃度比の比較	6) 7)
P-gp	Digoxin			↑	分娩後との投与量/AUC比, 腎クリアランス, 尿細管分泌クリアランスの比較	8)
OCT2, MATEs	Metformin		↑	↑	分娩後との投与量/AUC比, 腎クリアランス, 尿細管分泌クリアランスの比較	9)

【参考文献】

- 1) Dean M, Stock B, Patterson RJ, Levy G, Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1980, **28**, 253-261.
- 2) Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN, Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, **192**, 633-639.
- 3) Isoherranen N, Thummel KE, Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos.* 2013, **41**, 256-262.
- 4) Eke AC, McCormack SA, Best BM, Stek AM, Wang J, Kreitchmann R, Shapiro D, Smith E, Mofenson LM, Capparelli EV, Mirochnick M; IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of increased nelfinavir plasma concentrations in women during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol.*

2019, **59**, 386-393.

- 5) Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia*. 1994, **35**, 122-130.
- 6) Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, Newman M, Stowe ZN. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*. 2008, **70**, 2130-2136.
- 7) Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008, **17**, 199-202.
- 8) Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T, Thummel KE, Fishbein DP, Unadkat JD. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther*. 2008, **84**, 248-253.
- 9) Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, Clark SM, Risler L, Wang J, Kelly EJ, Shen DD, Hebert MF. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2010, **38**, 833-840.

〔岩本 卓也〕

17

臨床で起こる薬物相互作用が、添付文書等の記載と合わない場合、どのように考慮すべきか？

POINT

- 薬物間相互作用は添付文書に全ての組み合わせが掲載されているとは限らない。
- 薬物の体内動態を理解するとともに、阻害薬の阻害能と血中濃度から相互作用の有無を判断することが必要である。
- 特殊な背景を持つ患者では異なった体内動態パラメーターになることもある。
- 複数の薬剤による相互作用の可能性も考えられる。

薬物相互作用に関して、問題となる全ての組み合わせについて添付文書に記載されているとは限らない。なぜなら、添付文書に記載される基準は明確ではないため、組み合わせによっては重要な相互作用の記載も欠如する。逆に、CYP3A4の基質となる薬物でも阻害をすることは限らない。血中もしくは組織中濃度が阻害能（可逆阻害の場合に K_i あるいは IC_{50} で示される）程度まで達しなければ、阻害はしない。また、CYP3A4で代謝されるからといって、必ずしもCYP3A4阻害薬で血中濃度が上昇するわけでもない。他の代謝酵素でも代謝されCYP3A4の寄与率が小さければ、血中濃度は上昇しない。

相互作用によるAUCの上昇比率は、

$$1 / (1 - CR \cdot IR), \quad CR: \text{クリアランス寄与率}, \quad IR: \text{阻害率}$$

と表せる¹⁾。クリアランス寄与率は、基質薬のトータルクリアランスのうち対象となる代謝経路排泄による消失の割合を表す。また、阻害率IRは、阻害薬による代謝酵素の阻害定数の K_i 値と阻害薬濃度から求められる。

$$IR = K_i / ([I] + K_i), \quad [I]: \text{遊離阻害薬濃度}$$

大野らは¹⁾、CYP3A4の基質と阻害薬の組み合わせを例示し、CRとIRから算出される推定AUC上昇率と添付文書への記載の有無を検討した。同種の薬物においてAUC上昇率が高い薬物の間でも、添付文書における「禁忌」や「注意」の記載はまちまちであった(図)。AUCの上昇率とAUC上昇による薬物

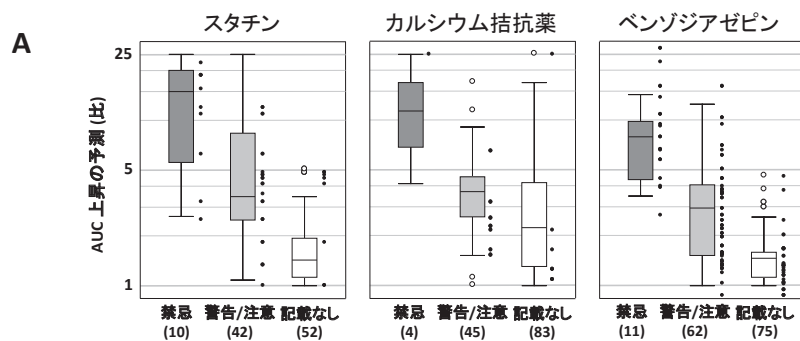


図 スタチン、Ca拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬のAUC上昇率の報告値および予測値と添付文書の注意喚起区分の現状¹⁾

ごとの危険性から注意喚起の区分を作ると、より合理的な指標となった。これらの臨床応用の意義は高いと考えられる。

他方、代謝酵素の寄与率について、正しい情報が得られていない場合もある。ペランパネルは、in vitro 試験において CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 における代謝を調べた結果 CYP3A4 でのみ代謝された（フィコンパ[®] インタビューフォーム参照）。すなわち、寄与率は 100% である。しかし、実際にケトコナゾールを用いた相互作用の臨床試験を実施すると AUC は 1.2 倍程度であった。他方、中等度肝機能障害患者では AUC が 2.3 倍に増加する。このことから考えて、CYP3A4 で相互作用が起こらないが、肝臓のトランスポーターあるいは特定されていない代謝酵素で未知の相互作用が起こる可能性を示している。

今後開発される薬剤については、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に基づいて、開発段階における薬物相互作用試験の実施が検討される。すなわち、全ての薬物においてある程度統一された基準で、薬物相互作用に関する情報収集がなされ、添付文書等に反映される。他方、ガイドラインに載らない代謝酵素やトランスポーターなども存在する。これらは、無視されるわけではないが、相互作用が検知されずに添付文書に反映されない可能性もある。

添付文書の記載と合わない相互作用が疑われる場合は、薬物の代謝・排泄機構を正しく理解するとともに、阻害薬物の影響を考慮する必要がある²⁾。前臨床試験、臨床試験のデータを正確に理解して、相互作用について考察することは、薬剤師として重要となる。

【参考文献】

- 1) 大野能之 クリアランス理論に基づいた医薬品情報の評価と提供に関する研究, 医療薬学, 2013, **39**, 257-270.
- 2) 百賢二, 米澤 淳, 岩本卓也, 大野能之, 木村文司, 樋坂章博, 伊藤清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例 医療薬学, 2018, **44**, 559-566.

〔米澤 淳〕

POINT

- 最も有名な飲料による相互作用は、グレープフルーツジュースであろう。消化管において CYP3A だけでなく、P-gp、BCRP、OATP、などを阻害することにより相互作用をきたす。
- その他のフルーツジュースやお茶類についても相互作用の報告がなされているが、臨床における重要性については明らかではない。
- 古くから知られているキレート形成や pH 変化などによる薬物吸収への影響も重要である。
- 代謝酵素等の阻害だけではなく、飲料の浸透圧の差などによる、新たな相互作用も提唱されている。
- いずれにおいても、臨床においては薬を水以外で服用しないよう指導することは基本であろう。

グレープフルーツ中に含まれるフラノクマリン類は小腸の CYP3A を阻害する¹⁾。阻害作用は不可逆であり、その影響は数日にまで及ぶことがある。また、P-gp、BCRP なども阻害し基質となる薬物の血中濃度を上昇させる²⁾。逆に、OATP を阻害することにより血中濃度を低下させる相互作用もある。他方、フラノクマリン類はほとんど吸収されないことから肝臓の CYP3A への影響はなく、静脈内投与の薬物との相互作用は認められない。

グレープフルーツジュースのみならず、オレンジジュース、アップルジュースなど様々なジュースによる相互作用が報告されている(表)。例えば、グレープフルーツジュース、オレンジジュース、アップルジュースの併用により消化管トランスポーター OATP2B1 が阻害され、フェキソフェナジンの血中濃度が顕著に低下するとされる。しかし、OATP2B1 基質以外にも同様の相互作用は報告されている。例えば、アテノロールは OATP2B1 基質ではないにも関わらず、吸収性の低下が観察されている。すなわち、新たな相互作用機構の存在が推察される。また、古くから知られている牛乳とのキレート形成や飲料による pH 変化による薬物吸収への影響も重要である。

表1 飲料と健康食品による相互作用メカニズムの例⁴⁾

	CYP3A	P-gp	OATP
グレープフルーツジュース	阻害	阻害	阻害
オレンジジュース	—	阻害	阻害
アップルジュース	—	—	阻害
緑茶	阻害	—	—
ニンニク	誘導	誘導	—
セントジョーンズワート	誘導	誘導	—
ピペリン	阻害	—	—
イチョウ	阻害	—	—

最新の知見では、浸透圧の違いに起因した水分吸収動態変動とその薬物吸収性への影響に関して報告されている³⁾。アテノロールは、水で投与した場合は等張液で投与した時より、十二指腸における水分の残存が低下し、消化管液中の薬物濃度が上昇して、吸収が高くなることが示唆された。さらに、薬物-飲料間相互作用の新規メカニズムも提唱されている。アテノロールおよびフェキソフェナジンの飲料併用による薬物吸収の低下が、これまでのOATP2B1に基づく分子論的考察に加え、飲料の高張性に基づく消化管内水分変動により説明できる可能性が示唆されている。

飲料や健康食品と医薬品の相互作用では、必ずしも原因物質が同定されていないことから、注意を要する。阻害能がわからないためAUCの上昇率が計算できないことや、同じジュースでもメーカー等の違いでどの飲料で影響が出るかは予想できない。したがって、医薬品間の相互作用とは異なる問題が、飲料等との相互作用では挙げられる⁴⁾。いずれにおいても、臨床においては薬を水以外で服用しないよう指導することは基本であろう。

【参考文献】

- 1) Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD, Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, **46**, 101-10.
- 2) 玉井郁巳, フルーツジュースとの相互作用, *ファルマシ*, 2014, **50**, 674-678.
- 3) Ichijo K, Oda R, Ishihara M, Okada R, Moteki Y, Horiuchi T, Kishimoto H, Shirasaka Y, Inoue K, Osmolality of Orally Administered Solutions Influences Luminal Water Volume and Drug Absorption in Intestine, *J Pharm Sci*, 2017, **106**, 2889-2894.
- 4) 百賢二, 米澤 淳, 岩本卓也, 大野能之, 木村丈司, 樋坂章博, 伊藤清美, 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例 *医療薬学*, 2018, **44**, 559-566.

[米澤 淳]

POINT

- 報告バイアスの一つとして、Publication bias（研究者が報告しやすいポジティブデータが多く報告され、ネガティブデータの報告が少ないことなど）が存在する。
- 薬物相互作用研究においては、有害事象自発報告システムを利用する際に十分な注意が必要となる。すなわち、「まれな」、「重篤な」、「わかりやすい」相互作用例が報告されやすく、それ以外は報告されづらい可能性がある。
- 研究実施の際には、データの質を理解して利用することが重要となる。

学術論文における報告バイアスとは、一般的に「Publication bias」「Time lag bias」「Multiple (duplicate) publication bias」「Location bias」「Citation bias」「Language bias」「Outcome reporting bias」に分類される（詳細は専門書等をご覧ください）¹⁾。特に有害事象の自発報告システムなどにみられるバイアスとしては、報告に値する（報告しやすい）情報のみが報告され、報告しづらい（典型的でない、症状が軽微である）データなどが報告されないという「Publication bias」が大きな要因の一つとなるものともいえるだろう。

有害事象自発報告システムには、日本で実施されている Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)、米国 FDA の FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) などが存在する。もともと、有害事象の効果的な収集を目的として構築されているため、報告は自発的に行われる。そのため、データの質の不均一性、情報の重複（ある程度の重複削除は可能）、データの欠損などが存在する。下表には、JADER のデータセット 3 万名分を利用し、主な項目におけるデータの欠損の割合を調べた。その結果、データの欠損は、0%～92.1%と項目ごとに大きくばらついていることがわかる。これらの欠損したデータに傾向があるか否かは不明であるものの、データの質を理解するという点からは把握しておくことが重要であろう。

また、自発的に情報が報告されるため、これらの内容には冒頭に記載したようなさまざまなバイアスが存在することとなる。2016 年 10 月に禁忌に指定されたミコナゾールとワルファリンの併用投与の頻度を例に説明したい。本相互作用は、以前より臨床においては出血の危険性が指摘されており、ケースレポート、観察研究など多く報告されてきた。この相互作用に関し、百らは、JADER と医療ビックデータを用い、その違いについて調査している²⁾。具体的には、JADER を用い、2003 年～2016 年（両剤が禁忌に指定される前）の間に報告された有害事象約 33 万件から薬物相互作用が有害事象発現の原因とされている報告を抽出した。その結果、約 2000 件の薬物相互作用例の報告のうち、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が最も多く、100 件以上に上ることが明らかとなった。一方で、レセプトデータベースを用い、同期間における心房細動患者約 3,000 名について調査してみると、両剤の併用患者はいなかったというものである。

これらが示す背景としては、実臨床においては、両剤の併用投与が禁忌に指定される以前より十分に注意すべき薬物相互作用として認識されており、併用投与自体がまれな状態となっていたものと推測される。そのような状況の中、偶発的な両剤の併用により著しいPT-INRの上昇、ならびに出血を呈した事例ということでJADERへの自発報告に値するとの判断が働いた可能性が考えられる。このように、自発報告システムには悉皆性がないため、頻度の推定は不可能であり、また、報告される内容にも偏りが存在することを理解することが重要であろう。

表 JADERに自発報告されたデータの主な項目における欠損率（分割ファイルに格納されている3万名を例として利用）

No	項目	欠損率	No	項目	欠損率
1	性別	7.3%	6	原疾患等	0%
2	世代	0%	7	医薬品の投与開始日	51.6%
3	身長	68.0%	8	有害事象の発症日	39.7%
4	体重	36.2%	9	転帰	1.9%
5	医薬品の投与理由	37.5%	10	有害事象発症後の医薬品の再投与による再発の有無	92.1%

【参考文献】

- 1) McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H and Kaiser T. Reeviepworting bias in medical research - a narrative. Review. *Trials*, 11 37 (2010).
- 2) 百 賢二, 杉浦優香, 小林春菜, 安 武夫, 濃沼政美, 黒田誠一郎: レセプトデータおよび有害事象自発報告システムを用いた薬物相互作用の実態調査, 第 21 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 2018

(百 賢二)

POINT

- 症例報告（論文化）を行う際には、どの部分に新規性があるか明確にする必要がある。
- 論文化を目指す場合、臨床家や読者に対して、症例を報告する意義を明確にすることが重要である。

臨床では、調剤室における窓口対応、薬剤管理指導業務等において日々多くの患者の治療に関わっており、自身が担当した患者の中には、薬物相互作用に起因する有害事象が疑われる患者に遭遇することも少なくないだろう。

臨床に携わる薬剤師が症例報告を行うシーンとしては、1) 薬剤部・薬局内における情報共有・勉強を目的としたもの、2) 学会発表・論文化を目的としたもの、などが考えられる。例えば（一般論となるが、）1) の場合、典型的かつ業務を行う際にしばしば遭遇する例について発表することは、薬剤部内の知識レベルの底上げや新人教育などに寄与することができるものと思われる。一方で、2) の場合、どの部分に「新規性」が認められる症例であるかということが重要となる。

臨床において重要と思われる症例に遭遇した際には、まずは類似の事例が存在するか否か文献調査を行うことが基本となる（図）。類似の症例などが報告されていれば、目の前の患者の治療に何らかの応用、フィードバックなどを含む薬物療法の適正化に貢献することも可能であろう。一方で、文献的に類似例が存在せず、当該患者の臨床経過を症例報告として論文化を目指したいと考えた場合には、まずは倫理委員会へ相談することがすすめられる。一般に、症例報告の場合には倫理委員会の審議が不要となるケースが大半である。しかしながら、施設によってポリシーが異なる可能性もあるため、学会発表、論文投稿などの公開を視野に入れる場合には倫理委員会へ打診しておくことが重要であろう。

院内の種々ハードルを越え、論文として原稿を整え、医学系雑誌に投稿すると、編集者（Editor）による一次チェックを経て、雑誌のスコープに合致しているか、内容が、ある程度雑誌のレベルに合致しているか、内容が適切か、などの観点により査読のプロセスへ移行させるか否か判定される。編集者により、査読のプロセスへ移行させて問題ないと判断された論文（症例報告）は、当該症例報告の関連分野の研究に造詣の深い査読者（Reviewer）2名以上による判定が行われる。この判定の際には、当該症例のどの部分に「新規性」があるか、という部分は重要な評価ポイントとされる。「新規性」がない（書かれていない）と判断された場合、却下（Rejection）とされることが多い。雑誌には、紙面の都合上、掲載可能な論文数が、ある程度決められており、また読者や同一分野に興味をもつ臨床家、研究者にとって意義のある論文（症例）のみに絞らざるを得ない状況も少なくない。これらの点から、例えば臨床家が遭遇した一般的

かつしばしば遭遇する患者について症例報告を作成し、論文化しても掲載される可能性は低くなるため、論文執筆の際には視点を変えるなどの工夫やアイデアが必要となる。

それでは、この「新規性」についてはどのように考えればよいのか。適切ではないと考えられる可能性のある例としては、「臨床経過や有害事象発症の原因が過去の報告と同一であるものの、日本人では初めてである」、または「過去の報告と微弱に異なる部分をもって新規性がある」、としているなどである。これらの部分は、基本的には学術論文としての新規性には当たらないことが多いものと思われる。ただし、例えば、日本人には代謝経路に特有の人種差が存在するため、日本人で初めての報告をする意義がある、過去の報告は軽微な有害事象であったものの、転帰が重篤であった、などの論文化の意義を主張できれば「新規性がある」と判断されることもあると思われる。症例報告を論文化するには、なぜ当該症例を学術雑論文として報告するか、過去の報告例とどのように異なるのか、当該症例の情報がどのように臨床に還元されるのか、などについて適切に書き込む必要がある。

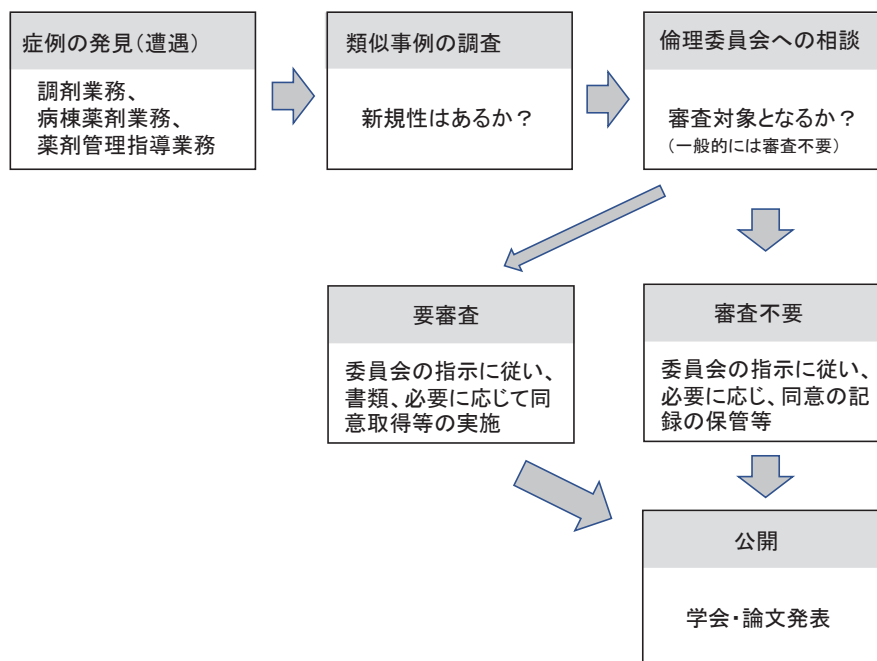


図 薬物相互作用が疑われる症例に遭遇し、学会発表・論文投稿を目指した場合の一般的なフロー

〔百 賢二〕

21

診療録を用いた観察研究を行う際に 注意すべきポイントは？

POINT

- 診療録等の情報を用いた観察研究を行う場合、適切な研究計画書を作成することが重要である。
- 倫理委員会から承認を得るためだけの研究計画書でなく、論文化（学会発表）などにも利用可能なレベルまでブラッシュアップされた計画書を作成することが重要である。
- 適切な症例報告書（Case Report Form）を作成することで、点検作業、適切な情報の保管が容易になる。

臨床で調査研究を行う際には、前向きに患者の情報を収集するか、過去にさかのぼって診療録等から必要な情報を収集する2つのパターンに分かれる。どちらの研究デザインにおいても、当然ながら倫理委員会において研究開始の前に承認を得て実施する必要がある。その際には、1）倫理委員会指定の倫理申請書、2）研究計画書、3）症例報告書（Case Report Form）、4）同意説明文書（後ろ向き観察研究の場合には公開文書）が必要となることが一般的であろう（図）。病院の場合には院内に倫理委員会があることが多いと思われるが、薬局等の場合においては都道府県の薬剤師会、日本薬剤師会の倫理委員会で審査を受けることも可能である。詳細は各都道府県薬、または日本薬剤師会のホームページ等を参照されたい。一般に、観察研究においても、研究計画書には、（当然であるが）何を評価するのかを明記しておくことが重要である。倫理委員会では、研究者がどの情報をどのような目的で収集・解析するか審議しており、

1. 研究計画書

研究の実施体制・背景・目的・対象・資金等

2. Case Report Form (CRF)

調査項目を記載するためのフォーマット

3. 公開文書または同意書

前向き観察研究：同意書
後ろ向き観察研究：公開文書

4. 倫理申請書

倫理委員会指定のフォーマット

図 倫理申請の際に準備しておくべき書類一覧（例）

解析目標が不明確な場合には却下または再審査等となる。この点については、しっかりと研究実施に際して過去の文献の調査を行っていただければ問題ないと思われるものの、十分な調査をせずに、「とりあえずやっている」という研究計画書は適切とは言えない（倫理委員会の承認を得ることは難しいだろう）。研究者の多くは、とりあえず（せっかくだから）ありとあらゆる患者情報を網羅的に収集し、データがそろってからどうにかしよう、とやりがちである。しかしながら、この場合、情報が膨大すぎて最終的に「どこかに有意差を求めると」いうように方針転換を繰り返すことになってしまい、正しい情報の取り扱い、正しい解析を行ったとは言えなくなってしまう。このようにならないようにするためにも、紙媒体でもよいので、症例報告書（Case Report Form）を準備しておくことが重要となる。症例報告書は、当該観察研究で観察する患者個々のいつの時点における何のデータ（例えば薬剤 A と薬剤 B の併用投与開始 2 週間以内における併用開始直近の AST, ALT, BUN）を収集すべきか記載するためのフォームである。規模が大きくない観察研究においては、症例報告書を紙媒体で準備することが多いものと推察される（治験等では電子化された症例報告書が利用される）。紙媒体で症例報告書を使用する際には、後々改ざんができないようにボールペンを利用すること、手順に従って情報を記載すること等が重要となる。これらの資料はすべて研究終了後の証拠書類として一定の期間保管することになる。また、研究の実施体制として研究事務局または単施設では共同研究者などにより症例報告書の作成後に情報の不整合や記載漏れ等に関して点検することで、データの信頼性の確保や不正防止への配慮もできる。特に、多施設共同研究を行う場合には、研究実施に関連したエラーが発生する可能性も高いため研究の実施体制の構築には細心の注意が必要である。

また、どのような研究・調査が倫理委員会で審議が必要かという点については多くの研究者が悩まれる部分であろう。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」において適用範囲が明記されているものの、実際には各医療機関において適用の範囲外にあたる案件であっても倫理委員会の審査が必要なケースも多々あるだろう。自身が研究を実施する際には、予め計画の段階で倫理委員会の事務局に確認しておくことが重要である。くれぐれも、研究者自身による指針の拡大解釈により「審査の対象外となる」との判断から勝手に研究を開始することは慎むべきである。1 例のみの症例報告、個人情報を含まないデータベースを用いた研究（副作用自発報告システムやレセプトデータ）等は多くの施設において指針の対象外となることが多い。一方で、無記名アンケート調査に関しては、指針の対象外と判断されることが多いものの、医療機関によっては、倫理委員会における審査が必要となるという例もある。いずれにおいても研究計画を考えた時点で、倫理委員会事務局へ相談することをお勧めしたい。

【参考文献】

- 1) 百賢二, 米澤 淳, 岩本 卓也, 大野 能之, 木村 文司, 樋坂 章博, 伊藤 清美: 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例. 医療薬学, 44, 559-566 (2018).

(百 賢二)

POINT

- 研究のために入手できる医療ビッグデータとしては、1) PMDA が実施している JADER, その他各国で作成されている有害事象自発報告システムの利用, 2) 自施設・グループの過去の診療・調剤情報の利用, 3) ナショナルデータなどに代表される匿名化されたデータ等がある。
- ビッグデータ利用の際には、データ解析のためのワークステーション、解析用ソフト、セキュリティ対策など、相応の初期費用が必要となる。

PMDA が実施している Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) では、2004 年より臨床（製薬企業からの報告を含む）からの有害事象の自発報告を収集している。JADER は、web 上でデータセットのダウンロードが可能であり、多くの企業、研究者、臨床家が利用している。本稿ではデータの詳細は割愛するものの、このデータベースの中では各医薬品の有害事象等への関与が入力されている。「医薬品の関与」で選択できる項目としては、「被疑薬」、「併用薬」、「相互作用」の三種類となっている。薬物相互作用が原因として疑われている有害事象の集計研究などには利用可能なものと思われる。JADER の利用には、データのダウンロードサイトに利用規約が掲載されており、研究等で利用する際には注意する必要がある。2016 年時点で、約 33 万名分の報告症例数のうち、2000 名分程度が上述の有害事象発症に関わる「医薬品の関与」に薬物相互作用として報告されており、薬物相互作用研究に利用することも可能であろう。

一方、自施設・グループの診療・調剤情報を利用した研究においては、院内等（または薬剤師会等）において研究計画について倫理委員会の承認が得られれば入手が可能であろう。最近では、関連グループ施設の情報が電子化され、診療の効率化、費用対効果分析などへの利用も行われ始めている。これらの情報を薬物相互作用研究に利用することも可能と思われるものの、JADER や、後述する匿名化された医療ビッグデータと異なり、大量の個人情報と連結された状況下で情報を入手することも不可能でない点については十分な注意が必要となるとともに、相応のセキュリティ、匿名化への配慮が必要であろう。

ナショナルデータを代表とする匿名化された医療ビッグデータ（さまざまな種類があるため、ここでは概要についてのみ記載する）については、医療機関から収集された診療報酬に関する部分を中心に蓄積（健康診断情報を含むものも存在する）されているものが多い。特に商業ベースで利用可能なレセプトデータの場合には研究への二次利用許可が得られている施設からの情報について利用することも可能である。情報の提供を受ける場合には、研究計画の妥当性、倫理委員会の承認や、情報の管理方法等のハードルがある。数ギガバイト～テラバイトのサイズの情報を取り扱うため、専用のワークステーション、ソフトウェアを準備し、また、取り扱うための技術も必要となる。またレセプトデータの入手には、相応の費用を要するため、各種研究助成金などの競争的資金を取得したうえで、具体的なデータの入手の手続きにうつることがよいだろう。

〔百 賢二〕

POINT

- 薬物相互作用の調査研究に利用可能な情報として、研究者自らが情報を収集する、「自施設の診療・調剤情報」、「多施設共同で入手した診療・調剤情報」、または匿名加工され、すでに収集されているデータとして、「有害事象自発報告システム」、「レセプトデータ」、「ナショナルデータ」などが存在する。
- いずれのデータベースも入手・解析の難易度、費用などさまざまなハードルが存在するため、研究者が実施可能な手法であり、かつ解析目標に対する妥当性の高い研究手法を選択することが重要であろう。

薬物相互作用の実態調査を行う際に利用されているデータについて、いくつか例を紹介したい。過去に行われた薬物相互作用に関する実態調査研究に関し、Pubmed、医中誌を用い、抽出された文献 200 報あまりに関し、対象患者数および薬物相互作用の頻度等の情報が明記されていた 22 報について、それらの概要をまとめた (表)¹⁾。対象論文において、最も報告が多かった地域は米国の 8 報であり、日本は 4 報であった。保険システムの違いや、論文上の情報のみでは十分に区別することは困難であるものの、研究に用いられていたデータソースとして最も多かったものは自施設または多施設共同で実施された病院または薬局の医療情報が用いられていた 11 報であった。次いで、公的または薬局等で作成している大規模なデータベースを利用されたものが 8 報、コホート研究は 3 報であった。調査には、病院や薬局を受診・来院した患者全員を対象としたものや、特定の疾患・特定の条件を満たす患者 (PTSD、がん化学療法施行患者、長時間作用型オピオイドを処方された患者等) としたもの等であった。

実際に薬物相互作用の調査研究に用いることが可能なデータの種類と特徴に関し、それぞれ解説したい。もっとも多く行われている手法として、自施設の診療 / 調剤情報の利用であろう。すでに蓄積された情報を利用するため、費用や入手に係る労力が小さい。一方で得られた情報は単施設であるため、施設特有のかたよりなどが存在すること、また、まれな相互作用や相互作用に起因した有害事象を発現した症例数の確保が困難なことも少なくない。サンプルサイズの確保、施設特有のかたよりの排除を目的の一つとして行われる多施設共同研究の場合には、極端に労力が大きくなる。共同研究施設の選定、研究のスタートアップミーティングの実施なども必要となる。エラー発生リスクも格段に高まるため、その都度、情報の共有や研究計画書の補遺情報などの作成なども必要なことが多い。特に前向き多施設共同研究 (コホート研究を含む) の場合には、事務局の設置など、人件費なども要するため、費用も格段に高くなる。

一方、すでに匿名化され、集約されている診療情報を研究利用することも可能である。具体的には、有害事象の自発報告システム (Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER)、商業ベースで実施されているレセプトデータ、厚生労働省が実施しているナショナルデータの利用である。JADER を利用する場合、費用はかからず、また一般的なパソコンで処理できるため比較的チャレンジしやすいのではないだろうか (HP アドレス : <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/>)

suspected-adr/0003. html). JADER などの利用の際の注意点は、「19. 有害事象自発報告システムにおける報告バイアスとは？」および「22. 研究のための医療ビッグデータはどのように入手するか？」を参考にされたい。一方で、商業ベースで実施（診療効率、費用対効果分析など）されているレセプトデータの二次利用許可が得られている情報を入手する場合、情報が整理されてはいるものの、数億行～数十億行の情報を処理するため、専用のソフトウェアや高機能なワークステーションの準備が必要となること、また入手にも相応の費用を要する。ナショナルデータの場合には、研究計画書の審査の上、承認が得られれば利用は可能となるものの、データ処理のための難易度は高いことが知られている。

いずれにおいても、研究者が実施可能な手法であり、かつ解析目標に対する妥当性の高い研究手法を選択することが重要であろう。

【参考文献】

- 1) 百 賢二, 米澤 淳, 岩本 卓也, 大野 能之, 木村 丈司, 樋坂 章博, 伊藤 清美: 医療現場における薬物相互作用への関わり方 (3) 実験研究および調査研究事例. 医療薬学, 44, 559-567 (2018)1

(百 賢二)

表 薬物相互作用に関する実態調査に関する論文一覧¹⁾

No	報告年	対象	データソース	年齢 (歳)	n (人)	M/F (人)	国	備考
1	1995	ヨーロッパ地区の薬局の薬剤調剤プログラムの情報に含まれる患者	多施設(薬局)処方情報	平均78歳	5,125	1,622/3,490 (不明:13)	スウェーデン	患者5,125名のうち1,594名(31%)の患者が少なくとも1つの相互作用する薬物の組合せを有していた。
2	2003	京都府医科大学附属病院の外来診療科受診者のうち、薬剤部で処方せんを受け付けた患者	単施設(病院)医療情報	小児:323人 成人:3,753人 高齢者:3,225人	7,301	記載なし	日本	単一の診療科を受診する患者に比べ、複数の診療科を受診する患者では相互作用の組み合わせ発生頻度が有意に高い。
3	2006	Jämtland 郡内の薬局で2枚以上の処方箋を受けていた患者	コホート研究として得られたデータ	平均50歳	8,214	3,467/4,747	スウェーデン	対象患者の3.6%が15種類以上の薬物を使用しており、潜在的な相互作用が認められたのは4,941人であった。
4	2007	1983-1984年、1993-1994年および2003-2004年の10月から12月の期間における患者	コホート研究として得られたデータ	1983-1984: 平均46歳 1993-1994: 平均47歳 2003-2004: 平均50歳	1983-1984: 8,318 1993-1994: 8,726 2003-2004: 8,214	1983-1984: 3,490/4,828 1993-1994: 3,666/5,060 2003-2004: 3,467/4,747	スウェーデン	多剤療法が、年々増加している。
5	2008	抗てんかん薬の処方があり、てんかんの診断を受けた患者	公的なデータベース	平均29歳	4,955	2,463/2,492	アメリカ	潜在的な薬物相互作用は、新規抗てんかん薬の投与を受けている患者(39%)よりも、古典的な抗てんかん薬の投与を受けている患者において高い(45%)。
6	2010	抗がん剤の投与をうけた患者	単施設(病院)医療情報	中央値:55歳	91	38/53	オランダ	患者91名のうち16例(17.6%)において合計31の潜在的な相互作用が発見された。
7	2010	66歳以上で1999年10月1日～2004年9月30日の間に新しくてんかんの診断をされた退役軍人	公的なデータベース	85歳以上:4.6% 75-84歳:48.1% 66-74歳:47.3%	9,682	9,488/194	アメリカ	抗てんかん薬の薬物相互作用は45.5%の患者で見られた。
8	2011	抗レトロウイルス薬を処方されている患者	薬局データベース	平均39歳	996	346/650	ケニア	抗レトロウイルス剤を投与された3人に1人は臨床的に注意が必要な薬物相互作用発現のリスクがあった。
9	2011	ICUに入院した18歳以上のすべての患者	単施設(病院)医療情報	平均50歳	236	158/78	ブラジル	ICU滞在期間の長期化は薬物相互作用発現と関連する。
10	2011	1999年から2005年間の間に入院したすべての成人	公的なデータベース	平均52歳	140,349	52,631/87,718	カナダ	140,349件の入院のうち19.3%が少なくとも1つの薬物相互作用発現の可能性があった。
11	2011	2009年9月～2010年8月の1年間に外来および入院化学療法にて点滴抗がん剤を使用した83名中、薬剤管理指導を行った患者	単施設(病院)医療情報	中央値:63歳	80	37/43	日本	対象患者の90%で併用注意に該当する薬剤の併用投与を受けていた。

12	2012	連続6カ月間に抗うつ薬を少なくとも3種類以上処方を受けた患者	単施設 (病院) 医療情報	平均53歳	297	89/208	アメリカ	145人の患者が、抗うつ薬との薬物相互作用を引き起こす可能性のある薬物の組み合わせを有していた。
13	2013	調剤薬局で処方箋を受けた患者	薬局レセプトデータ	18未満：13人 18-39：135人 40-64：2,004人 65以上：4,949人	7,101	3,288/3,813	アメリカ	13組の薬物相互作用に対する4712件のファックスマイル介入プログラムの実施、非介入群との間に処方変更率は認められなかった。
14	2014	発展途上国における慢性疾患を有した旅行者	単施設 (病院) 医療情報	平均32歳 慢性疾患の薬を持っている： 平均48歳 慢性疾患の薬を持っていない： 平均30歳	16,263 慢性疾患の薬を持っている： 2,316 慢性疾患の薬を持っていない： 13,947	8,404/7,859 慢性疾患の薬を持っている： 1,148/1,168 慢性疾患の薬を持っていない： 7,256/6,691	イスラエル	慢性薬物療法を受けている旅行者の1,047人(45%)において、旅行関連薬剤との潜在的な薬物間相互作用が確認された。
15	2014	長時間作用型オピオイドを処方された患者	公的なデータベース	Cohorts Before Matching：平均49歳 Propensity Score Matched Cohorts：平均48歳	Cohorts Before Matching：2,278 Propensity Score Matched Cohorts：726	Cohorts Before Matching：738/1540 Propensity Score Matched Cohorts：193/533	アメリカ	対象患者の5.7%が潜在的な薬物相互作用の組み合わせが処方されていた。
16	2014	侵害受容性または神経障害性の頸部、背部または変形性関節症の診断を受けた患者	公的なデータベース	平均48歳	85,014	33,630/ 51,384	アメリカ	CYPの誘導または阻害薬の併用投与が10日以上処方されていた患者が25.7%であった。
17	2014	併用注意、原則併用禁忌、併用禁忌は1組以上かつ1日以上併用がある者	公的なデータベース	(年齢階級による表示)	431,873	188,385/ 243,488	日本	対象患者のうち、47.3%は併用注意、0.2%は原則併用禁忌、0.1%は併用禁忌であった。
18	2015	がん化学療法施行患者	単施設 (病院) 医療情報	平均46歳	113	71/42	ブラジル	重大な薬物相互作用発現の可能性のある組み合わせは、対象の6.4%に発生。
19	2015	PTSD	単施設 (病院) 医療情報	平均29歳	275	255/20	アメリカ	薬物相互作用の可能性のある組み合わせは20.1%の患者にみられた。
20	2015	慢性期重症病棟の統合失調症患者	単施設 (病院) 医療情報	平均54歳	48	21/27	日本	48名の処方箋のうち、44名(91.7%)の処方箋で抗精神病薬と相互作用を生じる薬剤の併用が認められた。
21	2016	脳神経外科受診患者	単施設 (病院) 医療情報	平均39歳	331	242/89	インド	対象患者の処方箋の89%に薬物相互作用が認められ、0.14%では禁忌に相当する組み合わせが処方されていた。
22	2016	National Social Life, Health, and Aging Project 登録者	コホート研究として得られたデータ	2005-2006：平均71歳 2010-2011：平均71歳	2005-2006：2,351 2010-2011：2,206	2005-2006：1,098/1,253 2010-2011：1,068/1,138	アメリカ	2005年と比較し、2010年には重大な相互作用を有する患者の推定頻度は8.4%から15.1%へ上昇。

薬物相互作用の研究はどこに向かうのか？

樋坂 章博

薬物相互作用研究におけるガイドラインの意義

医薬品開発時の薬物相互作用の検討方法については、2001年に「薬物相互作用の検討方法について」¹⁾との指針が発表されており、その当時からすでにトランスポーターの関与する相互作用に多くのページが割かれるなど、薬物動態学の研究が活発なわが国の特徴が大いに発揮されたものであった。2018年に発表された「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」²⁾はこれを更新するものであるが、そのような伝統を継承したことに加えて、この間の国際状況の変化、特に米国医薬品局（FDA）の新しい活動の影響を受けている。嚆矢となったのは、2004年に発表された「停滞か革新か（stagnation vs innovation）」と副題のつけられたcritical path initiative³⁾の白書である。この中でFDAは福祉を向上させるために新薬創成の生産性をあげるには、最新の研究成果を生かしてモデリングとシミュレーションを積極的に用いることが本質的に重要である、との考え方を極めて明確に示した。

行政がこのようなリーダーシップを積極的にとった点は大いに評価されるべきで、その後いくつかの変化が実際に生まれた。そしてこの流れを中心となって継承したのが、2006年に発表されその後に改定が重ねられたFDAの薬物相互作用ガイダンス案なのである。規制文書が技術的詳細に取って立ち入り、生産性の向上に寄与しようとした点にこれまでのやり方との大きな違いが認められる。引き続き我が国のガイドラインおよび欧州医薬品局（EMA）の相互作用ガイドラインでは、この考え方を積極的に取り入れるとともに、国際的な新薬開発や承認薬の使用に齟齬が生じないように調和が図られた。したがって、これら3極の文書が出揃うことは大きな区切りであり、新薬創成に加えて医薬品の適正使用の観点からも1つの重要な到達点と言えよう。今回の医療薬学会で相互作用について知識を集約しようとの活動も、この機会を強く意識したものである。

一方で、そのようなガイドラインあるいは相互作用研究の歴史と現状を知ることで、これが相互作用研究あるいはそのマネジメントの終着点では決してないことも浮き彫りになる。筆者は長年にわたりこのガイドラインの作成に関わってきたが、それだけにこれが規制文書として多くの妥協から成立していることを実感してきた。ガイドラインのように1つの形ができあがると、それで十分と考えて新しく視野を広げようとせず、その枠の中で細かな整合性のみに関心が集中する傾向を生みやすい。わが国はこの点で良くも悪くも細かな品質管理に走りやすい性向があるので、十分に注意すべきである。もちろん一定の品質管理は必要ではあるが、医薬品は多様であり一律の基準を強調しすぎることは生産性を高めることにならない。その観点から、ここではあえて現状では不十分な点、そして将来的に薬物相互作用が進歩すべき領

域とその技術の可能性について強調して述べたい。

CYP の関与する相互作用

最初にこれまでの情報の集積が多く、予測も比較的容易と考えられている CYP の関与する薬物相互作用についてのべる。特に阻害による相互作用は関与する分子種や代表的な阻害薬、基質薬が良く知られており、予測方法も生理学的薬物速度論や私たちが提案している CR-IR 法などがあるので一見もう十分に見える。しかし、ここで最大の問題は情報の不足にある。薬物代謝に関与する CYP の分子種が明らかになったのは 1990 年代、その後、相互作用の系統的な研究は 2000 年代に始まった。したがって、それ以前に上市された多くの医薬品については極めて不十分な情報しかない。また比較的最近の薬剤であっても、ガイドラインに記載されている十分な種類の分子種の情報が揃っているのはむしろ少数である。例えば CYP2B6 あるいは CYP2C8 については情報のない薬剤が非常に多い。またアゾール系抗真菌薬のように薬物相互作用がよく知られた薬剤であっても、主に阻害する分子種についての情報はあっても副次的に阻害する分子種については情報は乏しい。例えば最近になってミコナゾールはワルファリンと併用禁忌に指定されたが、これは主に阻害する CYP3A 以外に CYP2C9 の阻害が強力であることが見落とされていたことによる。この場合は致命的な相互作用が実際に発生しており、問題は深刻であった。

残念ながら例え情報が不足していても、すでに承認された薬剤について相互作用の臨床試験が追加される可能性は極めて低い。したがってここで期待されるのは、これまでの臨床薬理試験の結果を生かしつつも、*in vitro* の実験、あるいはヒト化動物などによる動物実験を系統的に行うことで、情報を統合して予測精度を高める技術である。また、そのような情報を系統的に整理して公開するデータベースも必要である。しかし、そのような研究は盛んとは言えず、その必要性の認識さえも乏しいのが現状である。このような役割は、新薬開発に関心の偏る製薬企業や規制当局に期待しても難しい点が多い。医療現場を知る薬剤師が積極的に関与しても良い分野ではないだろうか。

CYP の代謝の関与の程度は肝臓では比較的豊富にあるが、まだ情報が不足するのは小腸での代謝である。ガイドラインには小腸の代謝寄与を推測あるいは評価する方法が述べられているが、素直に言ってリスクマネージメントのために便宜的に記載しているに過ぎず、科学的方法として十分なものとは言い難い。今後の方法論の発展、あるいは情報の追加が必要な分野である。特に小腸での阻害の程度やその持続時間などは極めて情報が少ない。

また、CYP の関与する相互作用でまだ予測精度が十分とは言えないのは、代謝酵素誘導である。これは現在 *in vitro* の評価系として頻用されるヒト凍結肝細胞が、CYP の活性を長期間安定に保持できないことが 1 つの大きな原因となっている。iPS を含む新しい細胞評価系の出現が状況を一変させる可能性を持っている。また同様に適切な細胞系がないために、小腸の代謝酵素誘導はほとんど予測ができていないのが現状である。もちろん生理学的薬物速度論で予測したとする報告は少なくないが、肝細胞の実験結果を用いているものがほとんどで、十分な予測精度があるとは言い難い。小腸は肝臓と同様に核内受容体として PXR を発現するが、ビタミン D 受容体を高発現すること、CAR は少ないなどの違いがあり、また CYP 酵素の寿命も肝臓とは異なると考えられる。したがって小腸での誘導を正確に予測するには新しい評価系が必要である。

ガイドラインの中ではCYPの遺伝子変異と相互作用の関係について少し記載されている。特にCYP2C19は東洋人でPMが多く問題になる変異なので、そのためにリスクの上昇する相互作用には注意すべきである。しかし、薬物相互作用ではないがクロピドグレルがCYP2C19のPMでは有効性が劣ること⁴⁾が広く知られないなど、わが国にはどうも遺伝子変異についてはことを荒げない傾向があるように思われる。遺伝子検査が保険診療として多くの場合に認められていないのもこの分野の発展を妨げている。しかし、民間の検査が広く可能となった現状から、将来はこの分野の研究と情報提供がもっと必要になる。現状でもCYP2C19のPMあるいは同様に東洋人で多いCYP2D6の*10アレルをホモで持つ患者は、これら以外の酵素の阻害による相互作用のリスクが高いことは認識されるべきである。

CYP以外の薬物代謝酵素の関与する相互作用

第1相反応としてはフラビン含有モノオキシゲナーゼやアルデヒドオキシダーゼ、モノアミンオキシダーゼなど、また第2相反応としてグルクロン酸抱合や硫酸抱合などの多種の代謝反応が知られるが、薬物相互作用との関連が知られるものは比較的少なく、ガイドラインの記述も少ない。この中ではグルクロン酸抱合が比較的重要であり、多様な分子種の存在と肝臓、小腸等での発現が知られる。グルクロン酸抱合によって化学的に活性な代謝物を生じて他の活性を非可逆的に阻害するケースも知られている。しかし一般に抱合代謝の寄与の*in vitro*から*in vivo*の予測は、活性が測定条件の影響を受けやすいこと、分子種ごとの基質選択性に重複があり、選択的な阻害剤が乏しいこと、さらに酵素的あるいは非酵素的な脱抱合反応も並行して起こることなどから精度を高めるのが難しい。臨床試験を実施することで特定の組合せの相互作用のリスクの検証は行えるが、その結果の定量的な解析は困難を伴い、結果として他の組合せのリスクの程度を予測することが容易ではない。様々な面で技術的な進歩が必要な領域である。

トランスポーターの関与する相互作用

トランスポーターによる相互作用の予測も抱合酵素と同様にCYPに比べると一般に難しい。したがって現状ではCYPのように薬剤をトランスポーター活性の阻害率や特定の経路への寄与率の違いで分類しても、良い精度で予測ができないことが多い。その原因としては抱合酵素の場合と同様に基質認識性に重複が多く、選択的な阻害剤が少ないことが挙げられるが、さらにトランスポーターの場合には、1つの細胞の透過時にも頂端膜と基底膜で異なるトランスポーターの輸送を受ける点、逆方向の輸送にもトランスポーターの寄与の可能性のある点、常に受動輸送の可能性を考える必要がある点、そして小腸、肝臓、腎臓、脳など多くの組織で同種のあるいは異なる種類のトランスポーター共同して働く点を考える必要がある。

なおトランスポーターについては、代謝酵素に比べて発現誘導の研究がほとんどなされていない。これはCYP以上に長期間活性を安定に保つ細胞系の不足が重要な課題となっている。*in vitro*から*in vivo*へと繋がる系統的な研究が必要と考えられる。

またトランスポーターの場合は、他のクリアランス経路、特にCYP代謝と共同的に働く相互作用をもっと定量的に解析する必要がある。例えばP糖蛋白はトランスポーターによる相互作用の機構として最も

重要なものの1つであるが、小腸では本来の吸収とは逆向きの排出を担い、また同じ部位に CYP3A の発現もあることから、どの程度輸送が具体的に相互作用を強めているかを解析することが難しい。また、同様に OATP1B も肝臓での取込みに働く最も重要な有機酸等を輸送するトランスポーターであるが、肝細胞内での CYP の代謝の寄与と分離することが実験的に難しい。それぞれの機構のバランスを知ることは、相互作用が起きる種類を判別するときに大変重要な問題である。しかし、例えば遊離肝細胞を用いると代謝酵素活性、トランスポート活性、それぞれを評価することは可能であるが、これらの活性の測定条件は大きく異なるので、*in vivo* でそれぞれがどのようなバランスで働いているかを知るのは決して容易ではないのである。

わが国のトランスポーター研究は以前より大変盛んで、以上の複雑な問題についても解決の糸口になる研究がすでに多数なされている。将来の発達が期待される分野である。

生物学的製剤の相互作用

近年の新薬開発の軸足は大きく生物学的製剤の方向に踏み出している。これは近年の医薬品売上高のランキング、あるいは抗がん薬など幾つかの分野の新薬臨床試験の実施状況を見ると明らかである。おそらく大学で研究をしている我々以上に、医療の現場の薬剤師がそのような変化を敏感に感じているのではないだろうか。しかし、生物学的製剤については系統的な薬物相互作用の検証はなされておらず、各極のガイドラインでも情報が不足するために話題にさえならなかったのが現状であろう。そもそも相互作用の以前に、生物学的製剤については薬物体内動態の研究が不足していて、動態の研究がどのような臨床的帰結に繋がるのか自体がまだ明確ではない。そのためここではこの程度に記載を留めるが、将来は間違いなく重要な研究課題と考えられる。

食品、サプリメント、飲料等との相互作用

社会的関心が高く、病院の窓口でもよく尋ねられるのが食品、サプリメント、飲料等との相互作用であろう。グレープフルーツジュースやセントジョーンズワートについては、一般によく知られテレビ番組にも登場する。しかし、新薬開発の過程で不特定多数の食品あるいは飲料との相互作用を検討することは、よほど蓋然性の高い場合でないと実施されない。したがって、これまでの枠組みでこの領域の情報が今後充実していくとは考えにくい。将来情報が追加されるとすれば、例えば後述するような内在性基質の研究が進んで、多くのクリアランス経路の内在性基質が日常的に測定されるなどの状況が必要と考えられる。あるいはビッグデータを利用した革新的なアイデアによる研究が有効かもしれない。いずれにしても、直近の大きな進歩は難しく、新しい方法論が必要な領域である。

新しい相互作用の研究技術

ガイドラインの中に記載のある比較的新しい研究技術としては、カクテル基質試験および母集団薬物動態試験法の適用がある。ガイドラインに記載されていないが、今後、新しく発展する可能性のある技術と

しては、内在性基質の利用，新しい細胞培養技術の利用，ヒト化動物の利用，そして新しい解析技術が有望と考える。以下でこれらを簡単に紹介したい。

①カクテル基質試験

カクテル基質試験は，特定のCYP分子種やトランスポーターの働きに強く依存して体内から消失する複数種類の基質薬を混合して低投与量で服用し，阻害や誘導作用を有する可能性のある相互作用薬をさらに併用してその影響を一括して評価する臨床試験である⁵⁾。CYPの重要な分子種についてはすでにほぼ確立した基質薬が知られており，有用性を検証するための試験が国内外ですでに実施されている。しかし，臨床とは異なる用量や製剤となる，複数の基質間の相互作用が無視できるとは限らないなどの課題があるため，相互作用を生じた場合にはその程度を直ちに信頼することはできない。それでも多数の経路についての相互作用の有無を一回の臨床試験で確認できるメリットは大きく，将来多くの信頼できる安全な基質薬が見出されるならば適用が急速に広がると期待される。

②母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では多様な患者の薬物動態の変動要因を解析することが可能で，その中に薬物相互作用の可能性も含まれる。ただし，薬物相互作用を上手に検出するには計画に工夫が必要である。最近，母集団薬物動態解析についてはガイドラインが発出されており⁶⁾，興味のある読者は参照されたい。

③内在性基質

特定の薬物代謝酵素あるいはトランスポーターの活性の指標となる測定可能な内在性生体成分のことを指す。実際にCYP3Aの場合はテストステロンの特定の代謝物はその候補として知られており，いくつかの研究が行われている。しかし，当該成分のクリアランスが標的のクリアランス経路に強く依存する必要があることに加えて，その成分の合成速度が安定してはならない。実際には生体成分濃度は個人差が大きく，また日周期や食事あるいは体調の影響を受けて大きく変動することが多いため，条件を満足する基質の探索はそれほど容易ではない。しかし，良い内在性基質が一旦見出されたならば，相互作用試験を実施する前に通常の第1相臨床試験でそれを定量することで相互作用のリスクがあらかじめ予測可能になる。また前述したように，そのような基質薬が系統的に見出されるならば，食品や特定の生活習慣との相互作用など，薬物動態の変動因子の探索が容易になり，その結果，多数の因子が検出される可能性が考えられる。最近では代謝酵素だけではなく，トランスポーターについてもいくつかの有力な候補化合物が見出されている⁷⁾。

④新しい細胞培養技術

薬物相互作用の研究には，これまで何度か述べたようにヒト凍結肝細胞が頻用されている。米国では移植不適合の臓器を研究に用いる仕組みがよく整っていて，その供給体制も倫理的な面も含めてしっかりとしている。日本でも臓器移植は一般的になったが，研究利用については多くの障害があるのが現状で，これも改善が必要が問題であるがここでは立ち入らない。ヒト肝細胞の場合に移植不適合である前提からそもそも品質にばらつきが大きく，また数時間のオーダーで次第に活性を失っていくことが大きな問題であ

る。CYPの相互作用の予測精度が比較的良いのは、肝細胞に頼らずマイクロソームの実験で予測できるとの要因も大きい。肝がん細胞など継代できる細胞は、HepG2細胞を始めとして代謝酵素活性をほぼ失っているものがほとんどである。

最近、こういった問題を解決する細胞として、HepaRG細胞⁸⁾、iPS細胞、PBXマウス⁹⁾などのヒト化動物の肝細胞などが検討されるようになってきた。これらの品質はかなり向上しており、一部は実用的に薬物相互作用の研究に用いられているが、現状ではまだ価格などの点で一般的ではない。しかし、特にiPS細胞については日進月歩であるので、将来に期待したい。また胆汁排泄が評価できる細胞系あるいは培養技術の進歩も期待されているところである。

肝臓以外の臓器について薬物動態研究に利用される代表的な細胞として、薬物吸収性の評価に用いられる大腸ガン由来のCaco-2細胞がある。しかし、Caco-2細胞では多くの代謝酵素およびトランスポーター活性が失われており、不死化細胞あるいはiPS細胞などの今後の進歩により、生理的に薬物吸収が再現できる細胞系の実現が強く望まれている。

⑤ヒト化動物の利用

2018年に発表された相互作用ガイドラインを含めて3極の関連規制文書には、動物実験の記載が全くない。これはヒトと実験動物では代謝酵素およびトランスポーターにアミノ酸配列などの違いがあり、そのために分子種や活性に大きな違いがあるためである。しかし、近年、ヒトの遺伝子を発現させた実験動物の技術が向上しており、状況が次第に変わりつつある。

体内動態研究領域で用いられるヒト化動物には大きく分けて2つの種類があり、1つは免疫不全肝障害の動物(マウス)にヒト肝細胞を移植したもので、肝臓がそのままヒトの細胞となったものである¹⁰⁾。したがって、CYPだけではなく抱合酵素もトランスポーターもヒト化されている。ただし、その置換率は70-90%程度であり、マウスの活性が若干ではあるが残存する点が解析を複雑にしている。また、小腸など他の臓器はマウスのままである。

もう1つはもともとの動物の遺伝子をノックアウトした上でヒトの遺伝子を導入したもので、こちらは小腸も含めてヒト化されているが、導入されたCYP等の活性のみがヒト化されているので、それ以外の酵素あるいはトランスポーターは実験動物のものである。また、現状では肝臓での活性の発現が必ずしも十分ではない。

このように欠点がないわけではないが、長期間安定に活性を観察できる生理的な系があることは重要である。酵素誘導や時間依存的な阻害、トランスポーターと代謝酵素のインタープレー、食品やサプリメントの相互作用、さらにはポリファーマシーの相互作用など、現在は困難な検討が可能になるかもしれない。また本質的な問題として相互作用は臨床試験の不足が深刻であるので、将来は生理学的薬物測定論モデル解析と組み合わせて高精度な相互作用の予測を可能とし、臨床試験の不足を補う方法となる可能性も秘めている。今後のシステマティックな研究が期待される。

⑥新しい解析技術

薬物相互作用の解析技術として、特に医薬品開発の立場から生理学的薬物速度論への関心が非常に強い。そのためのガイドラインの作成が計画されており、すでに確立した技術として欠かせない方法となってい

る。一方で複雑な技術であることから、現状ではソフトウェアに頼り切った解析を行う事例もあり、ユーザーへの専門教育が必要と感じられる。

一方で医療の現場では取り扱う医薬品が多く、1つ1つについて必要な情報の多い生理学的薬物速度論解析は現実的でない場合が多い。そのためにCR-IR法などが生まれたのであるが、現状ではまだ生理学的薬物測定論ほどの一般性を持ってはいない。今後、さらなる拡張が必要と考える。

新しい解析技術として社会的関心も強いのが人工知能（AI）の利用であろう。薬物相互作用は多岐にわたるのでAIを使うべきとの意見を聞くことが多い。しかし、ディープラーニングなどのAIの方法は一般に数万から数百万の学習データがある場合に適した方法である。薬物相互作用の情報は複雑に見えても多くて数千程度しか臨床薬理試験の事例が収集できない。したがって、現在は論理に従うモデル解析がより有用と考えられる。ただし、それでも先進的な解析においてはモデルの構造が複雑でパラメータも多数となるので、マルコフ連鎖モンテカルロ法やクラスターニュートン法などの新しい解析法が適用され始めている。

さらに、解析対象データを一般のカルテ情報あるいは過去の膨大な多様な臨床試験情報等に広げて考える場合は、データ数が膨大になるのでAIの適用も考えられる。そのようなビッグデータあるいはリアルワールドデータの解析研究は開始されたばかりであるが、将来は生理学的薬物測定論だけに頼らない新しくより汎用的なモデル解析の結果が、臨床の現場にも使いやすいかたちで還元されることを期待したい。

おわりに

薬物相互作用の新しいガイドラインの発表を機会として、関連領域の課題と今後の発展の可能性について、筆者の私見も含めてまとめさせていただいた。「薬物動態的相互作用はすべて予測できるはずである」と言うのが私の考えである。それは薬物動態は定量可能であること、我々はすでに薬物動態を規定する要因のほぼ全てを知っているからである。これが薬効や安全性の予測となるとそう簡単にはいかない。したがって、予測できる相互作用を最大限に増やし、その情報を系統的に臨床の現場にフィードバックすることで、安心して受けられる薬物治療を実現することは可能である。そしてそのニーズを訴えることは、医療現場の薬剤師こそが担うべき役割と考える。そのようにして、新しい薬物相互作用に関連する研究が今後も進展することを強く期待するものである。

【参考文献】

- 1) <http://www.nihs.gov/phar/pdf/DiGIQa.pdf>
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T180724I0150.pdf>
- 3) <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>
- 4) Dean L, Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. *Medical Genetics Summaries [Internet]*, 2012, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US).
- 5) Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, Rudaz S, A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, **101**, 221-237.
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190516I0010.pdf>
- 7) Rodrigues AD, Taskar KS, Kusuhara H, Sugiyama Y, Endogenous probes for drug transporters:

- balancing vision with reality. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, **103**, 434-448.
- 8) Andersson TB, Kanebratt KP, Kenna JG, The HepaRG cell line: a unique in vitro tool for understanding drug metabolism and toxicology in human. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, **8**, 909-920.
- 9) Sanoh S, Ohta S, Chimeric mice transplanted with human hepatocytes as a model for prediction of human drug metabolism and pharmacokinetics. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, **35**, 71-86.
- 10) Bissig KD, Han W, Barzi M, Kovalchuk N, Ding L, Fan X, Pankowicz FP, Zhang QY, Ding X, P450-humanized and human liver chimeric mouse models for studying xenobiotic metabolism and toxicity. *Drug Metab Dispos*, 2018, **46**, 1734-1744.

医療現場における
薬物相互作用
へのかかわり方ガイド

How to Manage Drug Interactions in Clinical Settings